Aus dem Institut für Neuropathologie
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Jorge Cervós-Navarro

Morphologische Veränderungen der Medulla oblongata bei über 90 jährigen, unter besonderer Berücksichtigung der Olive und des Nucleus Gracilis

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Anna-Elisabeth Kerber

aus Berlin

und

Hans-Bernd Lindenbeck

aus Hannover

Berlin 1973

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546521_0005

Aus dem Institut für Neuropathologie
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Jorge Cervós-Navarro

Morphologische Veränderungen der Medulla oblongata bei über 90 jährigen, unter besonderer Berücksichtigung der Olive und des Nucleus Gracilis

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Anna-Elisabeth Kerber

aus Berlin

und

Hans-Bernd Lindenbeck

aus Hannover

Berlin 1973

Referent: Professor Dr. med. C e r v o s - N a v a r r o

Korreferent: Professor Dr. med. B r e d e m a n n

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promoviert am 8. März 1974

Herrn Professor Dr. med. J. C e r v o s - N a v a r r o sind wir für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, für seine freundliche Unterstützung und Anleitung bei ihrer Durchführung zu großem Dank verpflichtet.

Ebenfalls zu danken haben wir Herrn Professor Dr. med. H. S c h n e i d e r und Frau Dr. med. G. E b h a r d t für ihre Hilfe bei der Beurteilung der mikroskopischen Präparate. Herzlicher Dank gilt auch den medizinisch-technischen Assistentinnen für ihre Beratung und Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Arbeit.

Anmerkung

Die Untersuchungen

a) am Nucleus gracilis und Nucleus cuneatus wurden von Anna-Elisabeth K e r b e r ,

b) an der Olive und den Gefäßen von Hans-Bernd L i n d e n b e c k

durchgeführt.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Vorstellung unseres Patientengutes	3
III.	Material und Methode	5
IV.	Makroskopische Ergebnisse	9
V.	Mikroskopische Ergebnisse	15
	1) Nucleus Gracilis	15
	2) Olive	22
	3) Gefäße	26
	4) Neuroglia	28
VI.	Diskussion	29
	A. Axonale Veränderungen	29
	B. Zellveränderungen	36
	1) Nucleus Gracilis	36
	2) Olive	37
	3) Gliaveränderungen	39
	4) Gefäße	41
Zusammenfassung		46
Tabellen		48
Literaturverzeichnis		53

I. Einleitung

In den letzten Jahrzehnten ist die Lebenserwartung des Menschen erheblich gestiegen.
In West-Berlin, wo der Anteil der nicht mehr im Arbeitsprozeß stehenden Bevölkerung (22 %) fast doppelt so hoch ist wie im Bundesgebiet (12 %), wächst der Anteil der Hochbetagten ständig. Die Zahl der über 9ojährigen hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen: 1960 waren es 2.5oo, Ende 1970 5.249 (davon 3.867 Frauen und 1.382 Männer).

Parallel zur steigenden Lebenserwartung nahm auch das Interesse an den Problemen des Alterns und den Alterskrankheiten zu. Bedeutung erlangte die Gerontologie schon im ausgehenden 19. Jahrhundert, besonders aber in der ersten Hälfte des 2o. Jahrhunderts. Wie auch noch heute, so herrscht trotz intensiver Beschäftigung mit dem Phänomen Altern, keine Einigkeit darüber, was denn Altern eigentlich sei.

TILNEY (zitiert bei CRITCHLEY, 1931) vertritt die Ansicht, daß das alte Gehirn ein krankes Gehirn ist.
WIRTHIN (zitiert bei CRITCHLEY, 1931) hält die Alterungsprozesse für ebenso physiologisch wie die Wachstumsvorgänge.
CRITCHLEY, 1931, wiederum meint, daß Altern weder ausschließlich ein physiologischer noch ein rein pathologischer Vorgang sei, sondern daß beide Mechanismen eine Rolle spielen.
METCHNIKOFF (zitiert bei CRITCHLEY, 1931) sieht im Altern den Konflikt zwischen der Neuroglia und den Nervenzellen, bei dem Erstere durch Phagozytose als Sieger hervorgehen.
Als einen ganz natürlichen Vorgang interpretiert MARINESCO, 1913, den Involutionsprozeß: "All living matter obeys the universal law of evolution ... Cells appear, multiply, increase, decay and die."

Die Vielfalt der Meinungen, die sich teilweise sogar widersprechen, zeigt die Unsicherheit, die auf diesem Gebiet

herrscht.
Man hat sich intensiv bemüht, die morphologische Erklärung für das Altern zu finden, bis jetzt ohne Erfolg. Besonders zu erwähnen ist die erste umfassende Arbeit auf dem Gebiet der Gerontologie, GELLERSTEDTS, "Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution" aus dem Jahre 1933.

Es muß immer wieder hingewiesen werden auf die Diskrepanz zwischen zerebraler Leistungsfähigkeit und morphologischem Befund. Vielleicht bringt uns die weitere Erforschung der alternden Synapsen, worauf GONATAS u.a., 1967, des öfteren hinweist, einer befriedigenderen Erklärung für viele, noch unklar erscheinende Altersphänomene näher.

Morphologisch drückt sich das Altern des Gehirns am auffallendsten durch Atrophie, Nervenzelldegeneration und -schwund, die sogenannte neuroaxonale Dystrophie, Glia- und Gefäßveränderungen (PETERS, 1967) aus. Die Atrophie, sowie alle anderen Alterungsprozesse, erfaßt die verschiedenen Anteile des Gehirns in sehr unterschiedlicher Art und Intensität.

Im Rahmen einer fortlaufenden Studie am Institut für Neuropathologie Berlin, die der Erforschung der Gehirnveränderungen bei über 9ojährigen dient, war es unsere Aufgabe, die Medulla oblongata zu untersuchen.

Dieses Kollektiv von über 9ojährigen erscheint uns besonders einmalig und zum ersten Mal bearbeitet. Man kann vermuten, daß in diesem hohen Alter Involutionsprozesse sehr deutlich hervortreten.

Neben der makroskopischen Beurteilung haben wir uns bei den histologischen Untersuchungen besonders für den Nucleus gracilis und die Olive interessiert, da hier die auffälligsten Veränderungen zu beobachten waren.

II. Vorstellung unseres Patientengutes

Bei unseren 2o Altersfällen standen als Einweisungsdiagnose durch Unfälle entstandene Frakturen (5 Fälle) im Vordergrund. Gastro-intestinale Störungen (4 Fälle), Apoplexe und Brochopneumonien (je 3 Fälle), Herz-Kreislauferkrankungen (2 Fälle) und je ein urologischer und ein dermatologischer Fall machten die Einweisung ins Krankenhaus erforderlich. Es handelt sich hierbei nicht um neurologisch-psychiatrische Kliniken, sondern um Allgemeinkrankenhäuser.

Vier Patienten waren immer gesund oder nie ernsthaft krank bzw. das erste Mal im Krankenhaus gewesen. Wie aus den Krankengeschichten hervorgeht, war es meist schwierig, bei den hochbetagten Patienten eine Anamnese zu erheben. In zehn Fällen war dieses wegen Schwerhörigkeit, Verwirrtheit, Somnolenz oder Bewußtlosigkeit überhaupt nicht möglich. Da bei so alten Patienten die Erhebung des neurologischen Status mit nicht geringen Schwierigkeiten verbunden ist, fehlten die für uns so aufschlußreichen Angaben über Reflexe, Ataxien, Atrophien, Lähmungen, Spastik, Rigor und Tremor. Über den Orientierungsgrad der Patienten gaben die Krankengeschichten vage Auskunft.

lo Patienten wurden als voll orientiert, ansprechbar, klar oder psychisch unauffällig bezeichnet. Trotz des sehr hohen Alters lebte die Mehrzahl der Patienten noch relativ selbständig in der eigenen Wohnung.

Während des Klinikaufenthaltes wurden außer den akuten Anlässen, die zur Einweisung führten, noch andere Grundleiden diagnostiziert. Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und bronchopulmonale Affektionen standen im Vordergrund (siehe Tabelle I).

Charakteristischerweise wurden nur in wenigen Fällen Hypertonie, Diabetes mellitus und maligne Tumoren diagnostiziert.

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Klinik ante exitum betrug 26 Tage. Nur 2 Patienten waren bis zu ihrem Tode hospitalisiert (maximale Liegedauer 5 1/2 Jahre). Als Todesursache dominierte cardio-pulmonale Insuffizienz.

Bei dem Studium der Krankengeschichten und Sektionsprotokolle fiel uns auf, daß Begriffe wie Senium, senile Kachexie, seniler Marasmus und vor allem Cerebralsklerose scheinbar obligatorisch zur Beurteilung von Patienten höheren Alters gehören.

III. Material und Methode

Untersucht wurden die Hirnstämme von 2o Patienten, die im Alter von 91 bis 99 Jahren (Durchschnittsalter 94,35 Jahre) verstorben waren. Es handelte sich um 15 weibliche (Durchschnittsalter 94,3 Jahre) und 5 männliche (Durchschnittsalter 94,4 Jahre) Patienten. Die Zeit zwischen Tod und Sektion betrug 2 bis 4 Tage. Bei der Sektion wurde das Groß- und Kleinhirn sowie der Hirnstamm en bloc entnommen; dabei wurde darauf geachtet, daß der Hirnstamm soweit wie möglich distal abgesetzt wurde. Nach der Entnahme wurde das Material mindestens lo Tage in lo%igem Formalin fixiert.

An dieser Stelle muß kurz auf Artefakte eingegangen werden, die sich bei der Fixierung ergeben haben. An den Auflagestellen traten während der Fixierung unterschiedlich starke Abplattungen, Abknickungen und Stauchungen auf. Lag der Hirnstamm der Unterfläche auf, so war er regelrecht in den Cortex hineingestaucht. In anderen Fällen wurde ein Faden um die Arteria basilaris gelegt, an dem das Gehirn freischwebend in Formalin kam. Dadurch wurden die Gefäße an der Hirnbasis verzogen, und auch der Hirnstamm wurde in seiner Lagebeziehung zum Cortex verändert.

Nach der Fixierung wurden die Gehirne eingehend makroskopisch untersucht, gewogen, ausgemessen und photographiert.

Anschließend wurden Medulla oblongata, Mesencephalon und Cerebellum vom übrigen Großhirm abgesetzt. Der Schnitt wurde vom caudalen Rand der Corpora mamillaria bis zum oberen Rand der Colliculi superiores geführt.

Nach Abtrennung der linken Hemisphäre des Cerebellums wurde der Hirnstamm so photographiert, daß der 4. Ventrikel und der sagittale Querschnitt der rechten Kleinhirnhemisphäre zur Darstellung gelangte. (Abb. 1)

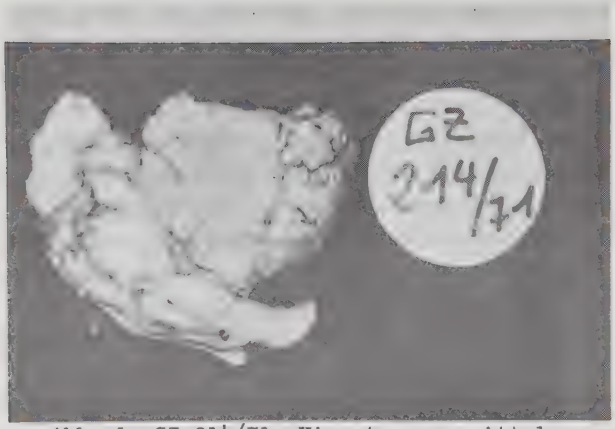


Abb. 1: GZ 214/71, Hirnstamm, sagittaler Querschnitt durch das Cerebellum.

Anschließend wurde auch die rechte Hemisphäre abgesetzt. So war es möglich, Ausdehnung und Relief der Rautengrube zu beurteilen und zu vermessen. (Abb. 2)

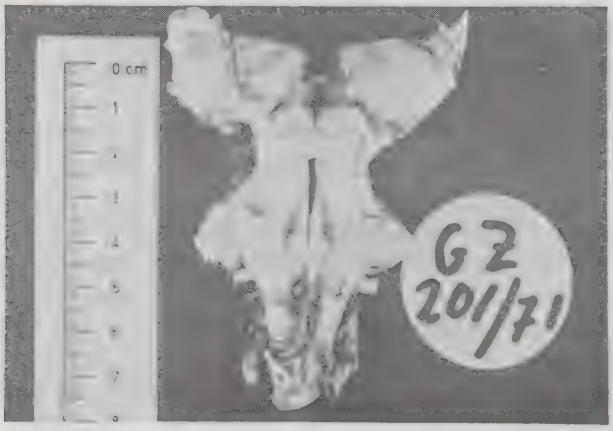


Abb. 2: GZ 201/71, Hirnstamm von dorsal nach Abtragung des Cerebellums mit Blick auf die Rautengrube.

Am Hirnstamm wurden folgende Vermessungen durchgeführt:

a) Rautengrube: Längsdurchmesser
Querdurchmesser
obere Schenkel
untere Schenkel

b) Höhe des 4. Ventrikels: unten
mitte
oben

c) Tuberculum Nuclei Gracili: Querdurchmesser: links
rechts

d) Olive: Längsdurchmesser: links
rechts
Querdurchmesser : links
rechts

Für die histologischen Untersuchungen wurde jetzt die Medulla oblongata vom übrigen Hirnstamm abgetrennt und für die Einbettung in 3 Blöcke zerlegt. (Abb. 3)

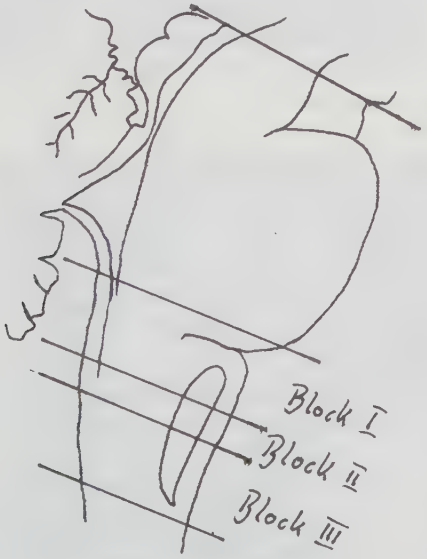


Abb. 3: Darstellung der Schnittführung und Schnitthöhe am Hirnstamm

Der erste Block hatte eine Höhe von 1o mm und reichte 2 mm in die Pons hinein, um dadurch die cranialen Anteile der Olive mitzuerfassen. Nach caudal schlossen sich der 2. Block mit 4 mm und der 3. Block mit 1o mm an. Der 2. Block wurde in dorso-ventraler Richtung halbiert.

Von der rechten Hälfte wurden Gefrierschnitte für Silberimprägnationen angefertigt. Die linke Hälfte wurde, ebenso wie die Blöcke 1 und 3, in Celloidin eingebettet. Von den Gefrierschnitten mit einer Dicke von 8 bis 12 µ wurden folgende Färbungen durchgeführt: BIELSCHOWSKY, v. BRAUNMÜHL, SCHULTZE, Hämalaun-Eosin, Fettfärbung, Mikroglia, 2 und 3fach-Imprägnation nach RIO DEL HORTEGA.

Die in Celloidin eingebetteten Blöcke wurden mit dem Mikrotom in einer Dicke von 15 µ geschnitten. 17 Fälle wurden in Stufen geschnitten. Wir sind folgendermaßen vorgegangen: der 1., 2., 1o., 11., 2o., 21 usw. Schnitt wurde aufbewahrt. Die Schnitte 1, 5o, 1oo, 15o usw. wurden nach HAIDENHAIN-WOELCKE gefärbt, 2, 51, 1o1, 151 usw. nach NISSL, 1o, 6o, 11o, 16o usw. nach Elastica-v. GIESON, 2o, 7o, 12o, 17o usw. nach Hämatoxylin-Eosin.

Die Abstände zwischen den einzelnen Schnitten der jeweiligen Färbung betragen 75o µ .

3 Fälle wurden in Serie geschnitten, wobei jeder Schnitt aufbewahrt wurde, um so späteren Untersuchern quantitativ-planimetrische Messungen zu ermöglichen.

Die Schnitte 1, 1o, 2o, 3o usw. wurden nach HAIDENHAIN - WOELCKE, 2, 11, 21, 31 usw. nach NISSL gefärbt.

In Abständen von 5o Schnitten wurden zusätzlich Färbungen nach Elastica-v. GIESON und Hämatoxylin-Eosin durchgeführt.

Insgesamt wurden etwa 36oo Schnitte gefärbt und histologisch untersucht.

IV. Makroskopische Ergebnisse

Bei der äußeren Besichtigung zeigte sich vor allem die Atrophie und die zum Teil starke Fibrose der Gehirne. (Abb. 4) Von den 2o Altersgehirnen waren nur 3 von einer generalisierten Atrophie frei.

Hingegen konnten wir in allen Fällen eine Atrophie des Kleinhirns, besonders im Oberwurm feststellen. (Abb. 5)

Abb. 4: GZ 1o1/71, Großhirn, Seitenansicht; ausgeprägte Atrophie, erkennbar an der Verbreiterung der Sulci

Querschnitt durch das Cerebellum; Atrophie des Kleinhirns, besonders im Oberwurm.

In allen Fällen wurden bei der Allgemeinsektion starke Veränderungen der Aorta und der großen Körperarterien festgestellt und wie folgt beschrieben: Arteriosklerose, Liposklerose, Atheromatose und Calcinose. Durch diese Wandveränderungen traten lokale oder auch diffuse Ektasien, Stenosen und Lumeneinengungen auf. Häufig zeigten atheromatöse Plaques einen Aufbruch in das Gefäßlumen, was die Bildung von Thromben fördert. Die Coronargefäße zeigten in der Regel dieselben schweren Wandveränderungen.

Entsprechende Veränderungen fanden wir auch an den Hirnbasisarterien und den Arterien über der Konvexität. Nur war hier die Atherosklerose nicht so stark ausgeprägt. Auffällig war die Diskrepanz zwischen den Wandveränderungen der Arterien an der Hirnbasis und denen der Konvexität. Letztere waren in der Regel nur selten von atheromatösen Plaques befallen.

An der Hirnbasis hingegen gab es viele Plaques, zum Teil konfluierend zu atheromatösen Beeten. Auch die Arteriosklerose vom fibrösen Typ, die die Arterie in ein starres, unelastisches Rohr verwandelt, konnten wir erkennen. Eine exakte Abgrenzung der Arteriosklerose vom atheromatösen und fibrösen Typ ließ sich selten treffen, da sie in den meisten Fällen kombiniert auftraten. Nicht alle Arterien an der Hirnbasis waren von der Atherosklerose gleichstark befallen. Besonders bevorzugt waren Gefäßverzweigungen und Gefäßabgänge. (Abb. 7 und Abb. 8) Den stärksten Befall zeigten die A. carotis interna, die A. basilaris und die A. vertebralis, während die Intensität der Atherosklerose bei den Kleinhirnarterien und den restlichen Anteilen des Circulus arteriosus Willisii geringer waren.

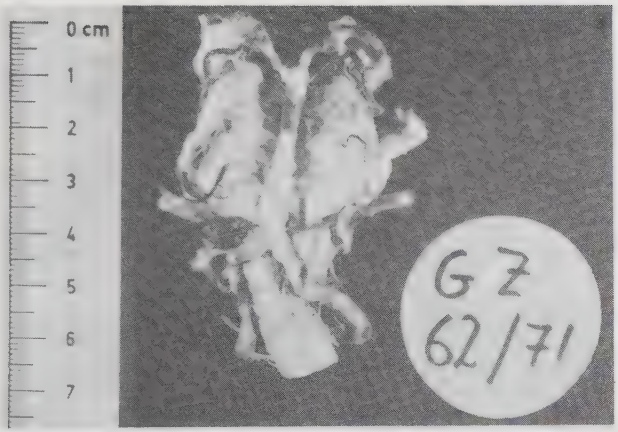
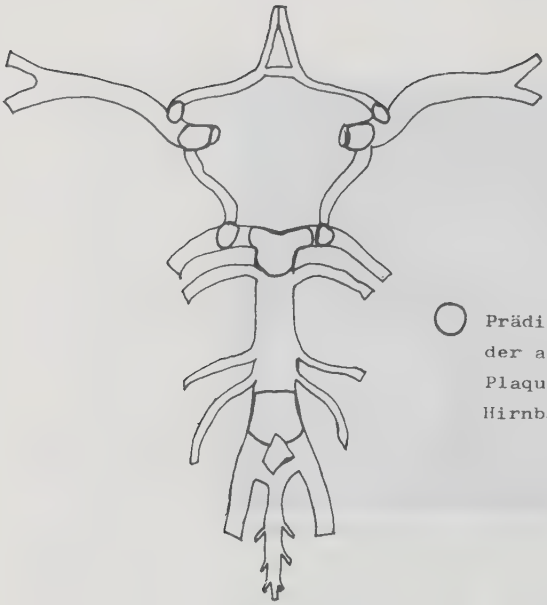


Abb. 6: GZ 72/71, Hirnstamm, Ansicht von ventral; Atherosklerose der A. basilaris und des Aa. vertebralis.

Die Gehirne der 15 weiblichen Patienten hatten ein mittleres Gewicht von 1127 g, die der 5 männlichen lagen mit einem Mittelwert von 123o g etwa loo g darüber.

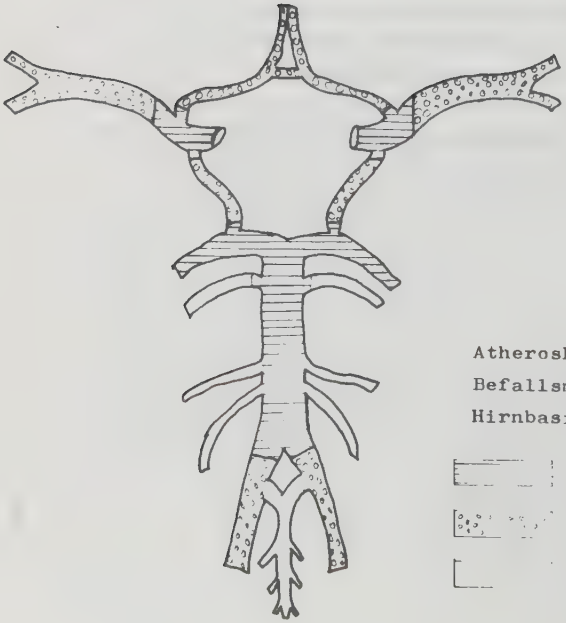
Die Hirnnerven zeigten bei makroskopischer Betrachtung keinerlei pathologische Veränderung.



Prädilektionsstellen der atheromatösen Plaques der Hirnbasisarterien

Abb. 7

Abb. 8



Atherosklerose - Befallsmuster der Hirnbasisarterien

hochgradig

mittelgradig

geringgradig

In 5 Fällen war die Atherosklerose der A. basilaris und der A. vertebralis mit einer Ektasie verbunden.
In 2 Fällen beruhte die Ektasie der einen A. vertebralis offensichtlich auf der Hypoplasie oder Stenose der anderen.

In der Hälfte der Fälle stellten wir eine zum Teil erhebliche Schlängelung und Spiralisierung der Arterien fest. In erster Linie handelte es sich um die Kleinhirnarterien. (Abb. 9)

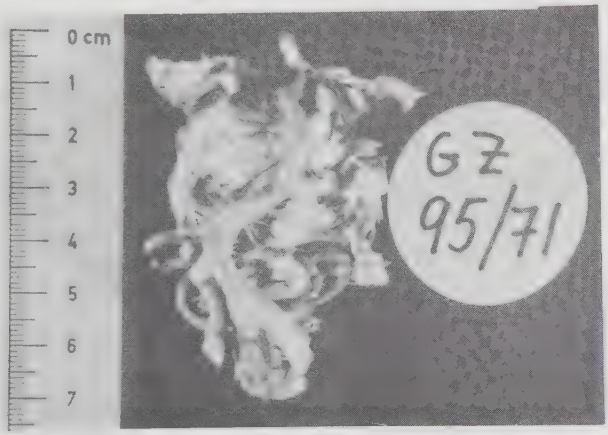


Abb. 9: GZ 95/71, Hirnstamm, Ansicht von ventral: Schlängelung der Arterien.

In 8 Fällen fiel eine beachtliche Gefäßfülle der Venen auf.

Um die häufig genannte Vergrößerung der Liquorräume im Alter untersuchen zu können, haben wir die Höhe des 4. Ventrikels und die Rautengrube vermessen. (siehe Tab. II) Auch das Lumen des Aquaeductus cerebri erschien uns leicht vergrößert.

Die Meningen zeigten eine mehr oder weniger starke Fibrose mit Verdickung und Einlagerung von Kalkplatten, besonders im Bereich der Hirnbasis und am Hirnstamm. Eine Pig-

mentierung der weichen Hirnhäute war in 5 Fällen festzustellen. Sie war auf den Hirnstamm, besonders auf die Medulla oblongata, beschränkt.

Mit der Vermessung der Oliven und der Tuberculi Nuclei Gracili wollten wir eventuelle Größenunterschiede
a) im Seitenvergleich
b) innerhalb des Kollektivs
prüfen. Wie aus Tabelle II hervorgeht, zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede.

V. Mikroskopische Ergebnisse

1) Nucleus Gracilis

Die auffälligsten Veränderungen fanden wir im Nucleus Gracilis. In 95 % der Fälle konnten wir Schollen erkennen. Diese spheroidartigen Gebilde zeigten eine beachtliche Formfülle: runde, ovale, keulenartige, langgezogene, torpedoähnliche, große, kleine, zerfallende, homogene, granuläre und Schollen, die ohne scharfe Grenze in das umgebende Parenchym diskontinuierlich übergehen. Diese Formenfülle wollen wir anhand einiger Photos erläutern.

Runde und ovale Formen waren am häufigsten vertreten. (Abb. 1o/11)

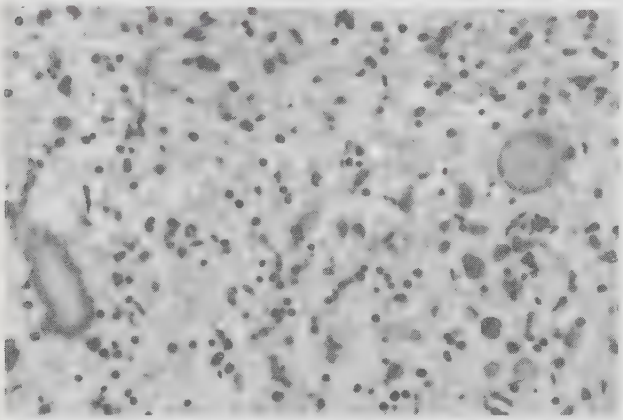


Abb. 1o: GZ 384/7o, Nucleus Gracilis: schollige Auftreibungen mit leichter Gliavermehrung, Hämalaun-Eosin-Färbung, 25o-fache Vergrößerung.

Ebenfalls häufig zeigten die Schollen ein schwach angefärbtes Zentrum mit dunklem Saum, umgeben von lamellären Strukturen. (Abb. 11)

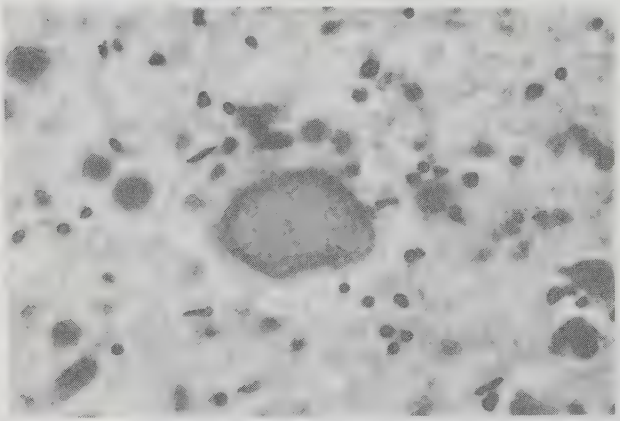


Abb. 11: GZ 201/71, Nucl. Gracilis: Neuroaxonale Dystrophie, umgeben von lamellären Strukturen, Hämalaun-Eosin, 400-fach.

Die unterschiedliche Anfärbbarkeit läßt sich gut in Abb. 12 erkennen. Hier setzt sich das helle Zentrum auffallend gegen den dunklen Rand ab. Die Scholle grenzt sich scharf gegen das Parenchym ab.

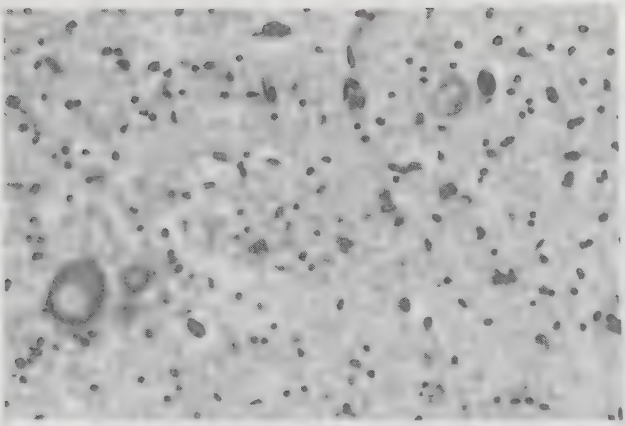


Abb. 12: GZ 384/7o, Nucl. Gracilis: helle Zentren in den scholligen Auftreibungen, Elastica-v. GIESON, 25o-fach.

Im Gegensatz dazu zeigten die Schollen in Abb. 13 aufgelockerte Randzonen. Sie scheinen ohne scharfe Grenze diskontinuierlich in das umgebende Parenchym überzugehen.

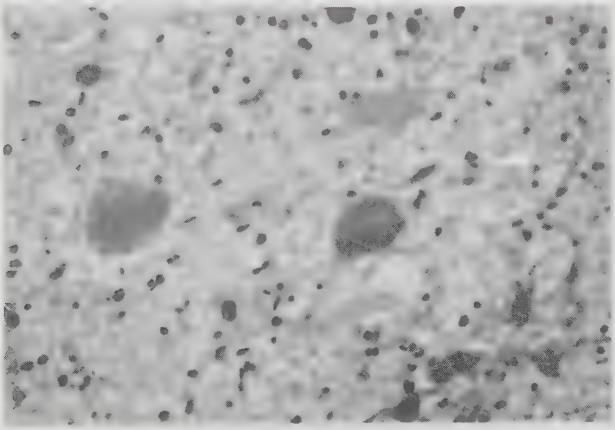


Abb. 13: 73/71, Nucl. Gracilis: aufgelockerte Randzonen der neuroaxonalen Auftreibungen, Hämalaun-Eosin, 25o-fach.

Abb. 14 zeigt besonders auffallende Unterschiede in der Anfärbbarkeit.

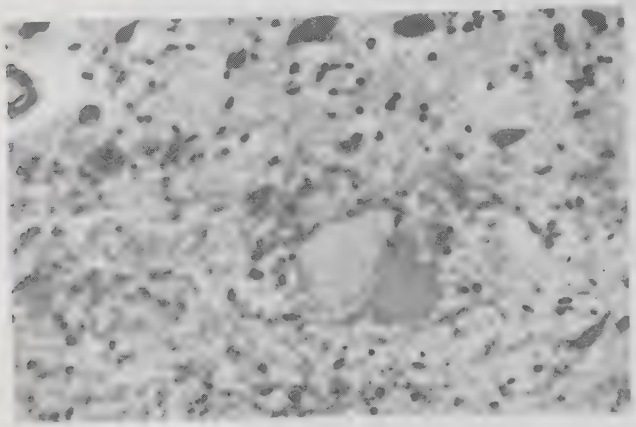


Abb. 14: GZ 201/71, Nucl. Gracilis: unterschiedliche Anfärbbarkeit der Schollen, Elastica-v. GIESON, 250-fach.

Für das Nebeneinander von homogenen Anteilen und granulären Strukturen in einer Scholle ist Abb. 15 ein besonders gutes Beispiel.

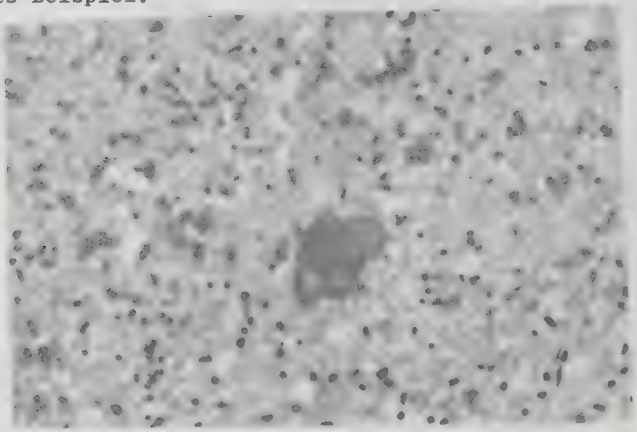


Abb. 15: GZ 73/71, Nucl. Gracilis: homogene und granuläre Anteile in einer axonalen Auftreibung, Hämalaun-Eosin, 250-fach.

Auf der Abb. 16 könnte es sich um ein keulenförmig aufgetriebenes Axon handeln.

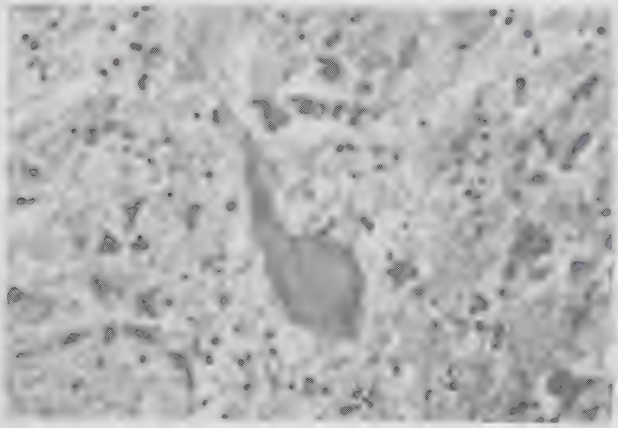


Abb. 16: GZ 73/71, Nucl. Gracilis: Keulenförmige Auftreibung, Hämalaun-Eosin, 250-fach.

In allen Fällen konnten wir eine leichte allgemeine Vermehrung der Glia feststellen, wie auf Abb. 17 zu erkennen ist.

Abb. 17: GZ 384/70, Nucl. Gracilis: leicht allgemeine Gliavermehrung im Bereich der neuroaxonalen Dystrophien, Hämalaun-Eosin, 100-fach.

In 5o % der Fälle waren einige Schollen von einem Gliasaum umgeben. (Abb. 18)

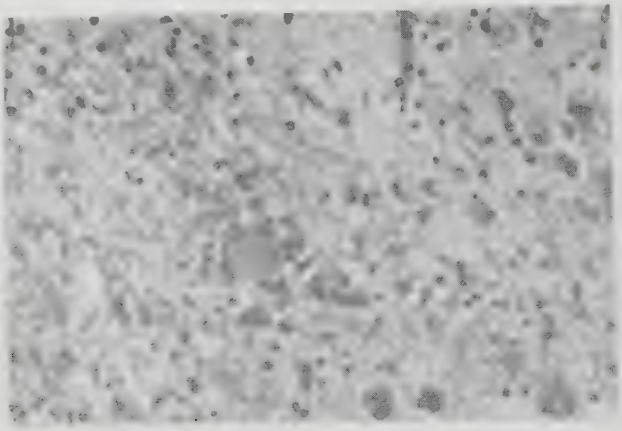


Abb. 18: GZ 73/71, Nucl. Gracilis: Scholle umgeben von Gliasaum, Elastica-v. GIESON, 25o-fach.

Einen zelligen Abbau der Schollen, wie auf Abb. 19 zu erkennen ist, konnten wir nur äußerst selten beobachten.

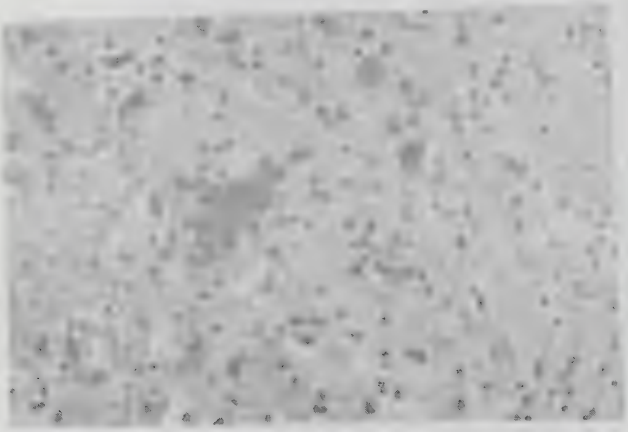


Abb. 19: GZ 16/71, Nucl. Gracilis: Auflösung einer Scholle mit zelligem Abbau, Hämalaun-Eosin, 25o-fach.

Ähnlich den Formvarianten, zeigte auch die Farbintensität der Schollen Unterschiede. Bei der Hämatoxylin-Eosin-Färbung reicht das Spektrum von blaßrosa bis zum intensiven blaurot, bei der Elastica-v. GIESON-Färbung von zartgelb bis dunkelbraun. In der Markscheidenfärbung nach HAIDENHAIN-WOELCKE stellten sich die Schollen schwarz dar. Diese Färbung läßt keine Beurteilung der unterschiedlichen Innenstrukturen zu. Jedoch kann man hier die Unterschiede in Form und Größe gut erkennen. (Abb. 2o)

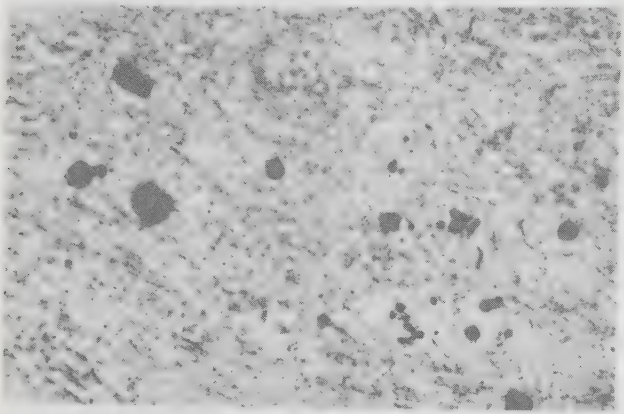


Abb. 2o: GZ 16/71, Nucl. Gracilis: Unterschiedliche Form und Größe der neuroaxonalen Dystrophien, Markscheidenfärbung nach HAIDENHAIN-WOELCKE, 1oo-fach.

Bei der NISSL-Färbung stellten sich die Schollen hellblau dar, waren aber hier schwerer zu erkennen.

Obwohl wir bei fast allen Fällen diese Beobachtungen machen konnten, variierte die Zahl der Schollen sehr erheblich. Auch beim Seitenvergleich bestanden auffallende Unterschiede.

Von unseren 2o über 9ojährigen zeigten 5 einen hochgradigen, 6 einen mittelgradigen und 8 einen leichten Befall. Nur in

einem Fall konnten wir keine Schollen nachweisen. (siehe Tab. III)

Die größte Dichte der Schollen beobachteten wir in mittlerer Kernhöhe, was mit dem größten Durchmesser des Nucleus Gracilis zusammenfällt.

In 4 Fällen traten Schollen auch im Nucleus Cuneatus auf. Morphologisch entsprachen sie denen im Nucleus Gracilis, jedoch war die Anzahl weit geringer. In einem Fall fanden wir 2 Schollen auch im Gebiet des Nucleus terminalis tractus spinalis n. V.

Die Ganglienzellen waren nur in wenigen Fällen verändert. Neben einer leichten Zellreduktion fanden wir aufgetriebene Zellkörper mit teilweise exzentrischem Kern.

Abnorme Pigmentanhäufungen traten in den Nervenzellen des Nucleus Gracilis nur vereinzelt auf.

2) Olive

Zwei Veränderungen fielen in diesem Kerngebiet auf:

1. Pigmentbeladung der Ganglienzellen
2. Zellreduktion der Ganglienzellen

In allen unseren Altersfällen waren die Zellen der Olive stark pigmentbeladen. Es handelt sich hierbei um das Lipopigment Lipofuscin. In extremen Fällen konnte die Pigmentbeladung so stark sein, daß der Zelleib abgerundet und aufgequollen erschien. Abb. 21 zeigt rechts besonders stark betroffene Zellen mit exzentrischem Kern und aufgetriebenem Zelleib.

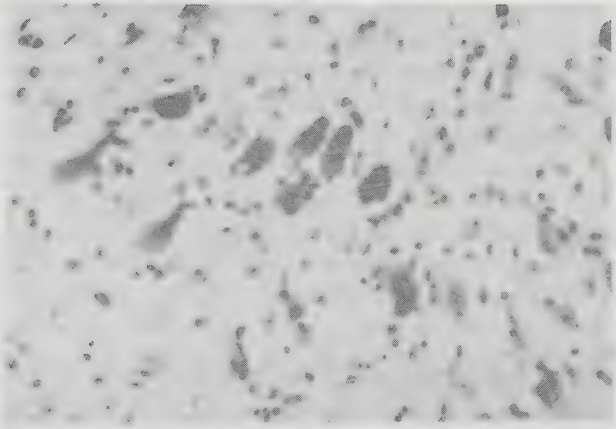


Abb. 21: GZ 384/7o; Olive: stark pigmentbeladene, aufgetriebene Zellen mit randständigem Kern, Färbung nach NISSL, 25o-fach.

Auch Abb. 22 macht deutlich, daß wegen der starken Pigmentfüllung die normale Form des Zellkörpers nicht mehr zu erkennen ist.

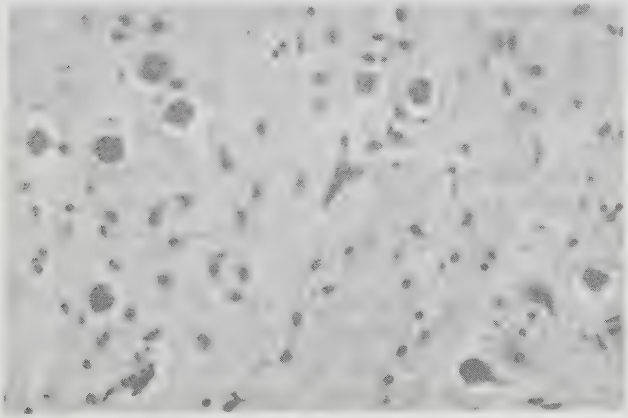


Abb. 22: GZ 2o1/71, Olive: Zellform durch Pigmentbeladung stark verändert, Fettfärbung, 25o-fach.

Das Lipofuscin war sowohl gleichmäßig im Cytoplasma verteilt als auch zu großen Tropfen konfluiert. Dadurch zeigten die Zellen ein vakuoliges Aussehen. Auffallend war, daß trotz stärkster Pigmentbeladung der Ganglienzellen die Zellfortsätze frei von Lipofuscin waren. In 5 Fällen konnten wir in der Fettfärbung auch freies, nicht zellgebundenes Lipopigment erkennen. Dieses freie Pigment war häufig von Gliazellen umgeben. In diesen Fällen haben wir auch eine Pigmentbeladung der Gliazellen beobachtet. In der Nähe von besonders stark pigmentierten Nervenzellen traten gehäuft Gliazellen auf. Vereinzelt sahen wir Neuronophagien (Abb. 23).

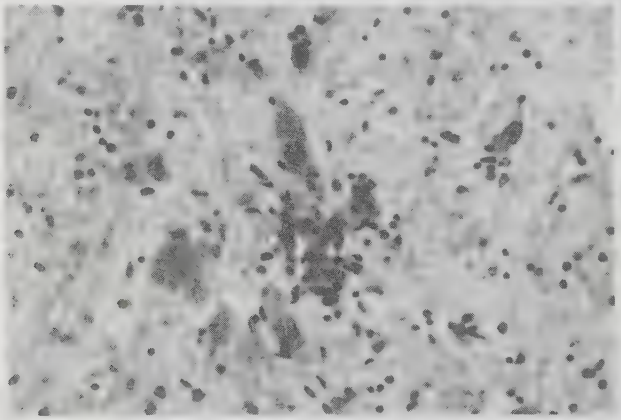


Abb. 23: GZ 357/7o, Olive: Zelluntergang und Neuronophagie, Hämalaun-Eosin, 25o-fach.

Die Pigmentveränderungen zeigten sich nicht nur im Olivenband, sondern auch in den Nebenoliven.

Ganglienzellreduktionen stellten wir in 17 Fällen fest. Die Zellreduktion erfaßte nicht alle Abschnitte in gleicher Intensität. Besonders betroffen war das dorsale Olivenband. In einigen Fällen hatten wir den Eindruck, daß die Reduktion von dorsal über die lateralen Anteile auf das ventrale Band übergreift. Andererseits hatten wir

auch Fälle, wo die Zellzahl des dorsalen und ventralen Bandes reduziert erschien, nicht jedoch der laterale Bandanteil. Auch gab es Fälle mit einer generalisierten Reduktion des gesamten Olivenbandes. Beim Seitenvergleich konnten wir feststellen, daß rechte und linke Olive einen durchaus unterschiedlichen Grad der Reduktion aufweisen konnten.

Sektorenförmige, segmentale Ausfälle und abrupte Unterbrechungen des Olivenbandes waren selten, mit bevorzugter Lokalisation im dorsalen Bandabschnitt. Abb. 24 vermittelt einen Eindruck eines solchen segmentalen Ausfalls.

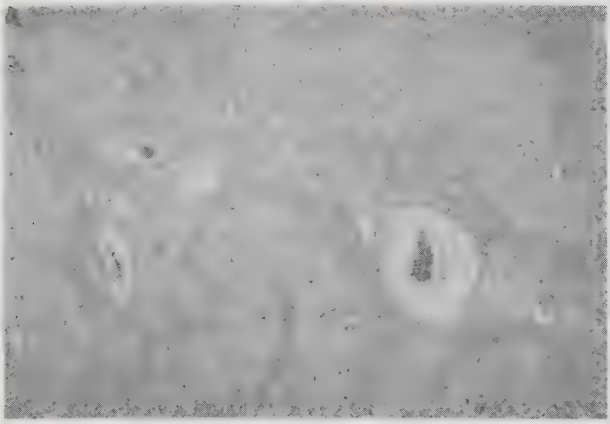


Abb. 24: GZ 73/71, Olive: Segmentale Ganglienzellausfälle im dorsalen Bandabschnitt der Olive, Elastica-v. GIESON, 40-fach.

Im Gegensatz zu anderen Kerngebieten der Medulla oblongata trafen wir in der Olive in allen Fällen Mikroglia an. Gehäuft trat sie in den Bezirken auf, wo eine Ganglienzellreduktion zu erkennen war.

3) Gefäße

Die intramedullären Gefäße der Medulla oblongata waren in ihrer Wandbeschaffenheit auffallend zart. Arteriosklerotische Veränderungen an den Gefäßen traten nicht auf. Nur in 4 Fällen war eine leicht hyaline Verdickung der Arterienintima zu verzeichnen. Die Arteriolen und Kapillaren waren von diesen Wandveränderungen frei. Die Venenwände zeigten ebenfalls keine Veränderungen. Eine drusige Entartung der Gefäße konnten wir nicht beobachten. Vergleichen wir die Gefäßbefunde der intramedullären Gefäße mit denen, die wir makroskopisch an den Hirnbasisarterien erhoben haben, so stellt sich eine erhebliche Diskrepanz dar.

Wie schon erwähnt, fiel uns makroskopisch eine Schlängelung der extramedullären Arterien auf. Intramedullär schien uns die Zahl der Gefäße erhöht. Häufig waren mehrere Gefäßquerschnitte gleichen Kalibers in unmittelbarer Nähe oder in einer Linie angeordnet, was als Gefäßschlängelung aufzufassen ist. Das erklärt aber unserer Meinung nach nicht vollkommen die Erhöhung der Gefäßquerschnitte in den Präparaten. Es liegt wohl noch eine allgemeine Gefäßproliferation vor. (Abb. 25)

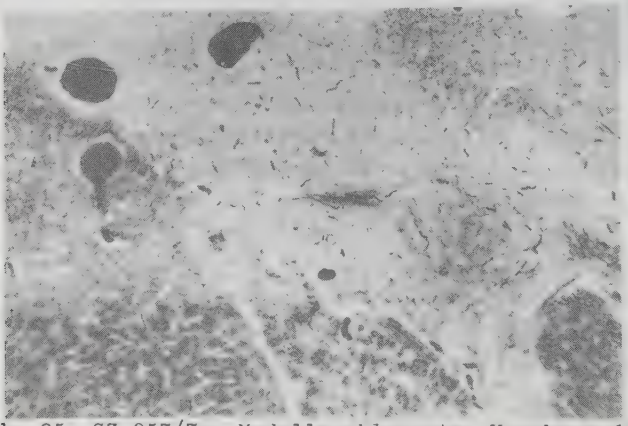


Abb. 25: GZ 357/7o, Medulla oblongata: Umgebung des Zentralkanals, starke Gefäßfüllung und Gefäßproliferation, Markscheidenfärbung nach HAIDENHAIN-WOELCKE, 4o-fach.

Im Mark der Oliven und auch in unmittelbarer Umgebung des Zellbandes waren bei allen Fällen Gefäße mit einem unterschiedlich breiten Hof zu erkennen. Diese waren gegen das umgebende Parenchym gut abgegrenzt. Die Gefäßwand war lichtmikroskopisch kaum zu differenzieren, so daß eine Aussage, ob es sich um Venen oder Arterien handelt, nicht möglich ist. Die Höfe selbst zeigten eine wabige Struktur und vereinzelt Leukozyteninfiltrate. (Abb. 26/27)

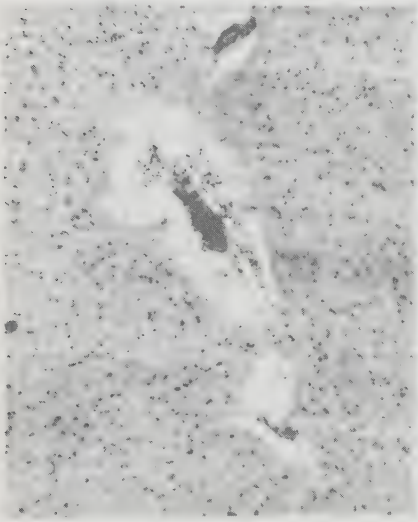


Abb. 26: GZ 16/71, Olive: breiter perivaskulärer Hof mit leukozytenansammlung, Elastica-v. GIESON, loo-fach.

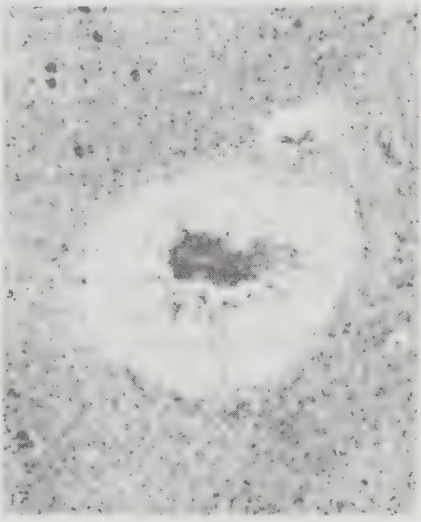


Abb. 27: GZ 73/71, Olive: heller, wabig strukturierter, perivaskulärer Hof, Elastica-v. GIESON, loo-fach.

In 8 Fällen war eine zum Teil massive Blutfüllung der intramedullären Venen vorhanden. (Abb. 23)

4) Neuroglia

Zusätzlich zu den schon genannten glialen Veränderungen, traten sehr vereinzelt Gliaknötchen in der Umgebung der Olive, in den Hinterstrangkernen und auch in anderen Kernarealen der Medulla oblongata auf.

Von unseren 2o Fällen war keiner frei von einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Ansammlung von Corpora amylacea. Diese befanden sich hauptsächlich subpial, periventrikulär und in der Umgebung von Gefäßen.

VI. Diskussion

A. Axonale Veränderungen

Schon 1876 entdeckte MAYER als einer der Ersten Auftreibungen des Achsenzylinders. Sie sind seit dieser Zeit oft beschrieben und diskutiert worden (BIELSCHOWSKY, 1932, CAJAL, 1928, SEITELBERGER, 1957, LAMPERT et al., 1964, JELLINGER, 1968). Die Axonauftreibungen sind das morphologische Korrelat der Reaktion des Neurons auf unterschiedliche Einflüsse.

FUJISAWA, 1967, unterscheidet 3 Typen:

1) die Schwellung der Wachstumszone einer regenerierenden oder wachsenden Nervenfaser,
2) die reaktive Veränderung des Axons als Antwort auf einen traumatischen Prozeß in Form der Retraktionskolben,
3) die endogene, idiopathische Axonauftreibung: endogen, weil jeder Hinweis auf eine vorangegangene Gewebsläsion fehlt (dystrophic axon).

LAMPERT et al., 1964, gliedern die Axonreaktionen in

1) reaktive,
2) degenerative,
3) regenerative,
4) dystrophische Form.

Die Axone reagieren auf Verletzungen in folgender Weise:

1) Sie nehmen an Größe zu,
2) die Zahl der Mitochondrien und der Neurofilamente steigt,
3) sind "dense bodies" vorhanden, so zeigen sie eine konzentrische, lamelläre Struktur und werden als degenerierende Mitochondrien interpretiert,
4) das Endoplasmatische Reticulum ist vakuolig verändert.

Regenerierende Achsenzylinder zeigen auch eine Vermehrung der Mitochondrien und Neurofilamente sowie eine Proliferation

des Endoplasmatischen Reticulums. Das Verhalten der "dystrophic axons" ähnelt dem der regenerierenden Fasern. Wie zu erwarten, steigt mit der Zunahme der Zellorganellen, besonders der Mitochondrien, die Enzymaktivität in den aufgetriebenen Axonen.

Wir wollen uns im folgenden mit dem endogenen, idiopathischen Typ der Axonschwellung beschäftigen.

1957 prägte SEITELBERGER den Begriff der "neuroaxonalen Dystrophie". Sie ist histologisch durch das Auftreten großer, scholliger Gebilde charakterisiert, sogenannte "spheroids" (COWEN und OLMSTEAD, 1963).
Diese entstehen aus Auftreibungen von Axonabschnitten und Nervenzellpericaryen. Die Annahme, daß auch Nervenzellpericaryen beteiligt sind, veranlaßte ihn, von einer neuroaxonalen Dystrophie zu sprechen.
Forschungsergebnisse der letzten 15 Jahre haben diese Theorie nicht stützen können. Andererseits war es nicht möglich, den Gegenbeweis zu liefern.
Dystrophische Axone im Nucleus Gracilis sind beim Menschen (SUNG, 1965), bei Ratten (PENTSCHEW und SCHWARZ, 1962), bei Hunden (NEWBERNE et al., 1962) und bei Katzen (FRIEDE und KNOLLER, 1964) beschrieben worden.

Beim Menschen treten ausgeprägte, schwere Formen von neuroaxonaler Dystrophie (naD) auf bei:

1) bei chronischem Alkoholismus (PENTSCHEW und SCHWARZ, 1962)
2) Mucoviscidose (SUNG, 1965)
3) kongenitaler Gallengangsatresie (SUNG und STADLAN, 1966)

Andere Arbeiten weisen auf die signifikante Zunahme der naD mit steigendem Alter hin (JELLINGER, 1968, SEITELBERGER, 1968). Diese Korrelation finden wir in unseren Ergebnissen bestätigt.
BRANNON et al., 1967, stellten bei 541 Fällen im Alter von 1 - 99 Jahren folgende Relation fest: das Fehlen von

naD ist ganz klar altersabhängig, wohingegen der Schweregrad des Befalls keine so eindeutige Altersabhängigkeit zeigt.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch SUNG, 1965 und FUJISAWA, 1967. Sie beobachteten eine Zunahme des Schweregrades mit steigendem Alter ohne Geschlechtsunterschiede. JELLINGER, 1968, kam bei seinen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß die Korrelation zwischen dem Alter und naD signifikanter ist als zwischen einer Grundkrankheit und naD. Da die von uns untersuchten Fälle an keiner der oben angeführten Krankheiten gelitten hatten, können unsere Ergebnisse nur die erste von JELLINGER, 1968, beobachtete Korrelation bestätigen. Durch Vitamin-E-Mangelernährung hat man bei Ratten ganz ähnliche Erscheinungen experimentell erzeugen können (PENTSCHEW und SCHWARZ, 1962, LAMPERT et al., 1964).

Der Nucleus Gracilis war in 95% unserer Fälle in unterschiedlichem Intensitätsgrad befallen (siehe Tab. III). Die größte Dichte der Schollen konnten wir, im Gegensatz zu FUJISAWA, 1967, gemeinsam mit JELLINGER, 1968, in mittlerer Kernhöhe beobachten.
Nur in 2o% der Fälle traten sehr vereinzelte Schollen im Nucleus Cuneatus auf, in einem Fall im Gebiet des Nucl. terminalis tractus spinalis n.V. In anderen Kerngebieten der Medulla oblongata konnten wir keine naD feststellen. JELLINGER und JIRASEK, 1971, beschreiben aber solche Befunde.

Die Axonschollen sind nicht nur auf die Medulla oblongata beschränkt, sondern sie treten auch in der Zona reticularis nigrae, im Globus Pallidus und sehr sporadisch und selten in anderen Hirn- und Rückenmarksgebieten auf. Man nimmt an, daß die naD vorwiegend die präterminalen Axone der aufsteigenden Hinterstrangsbahnen und deren synaptisches Ende betreffen (JELLINGER und JIRASEK, 1971, PENTSCHEW und SCHWARZ, 1962, BRANNON et al., 1967). Synaptische Areale im Nucleus Gracilis scheinen überhaupt bevorzugter Sitz der Sphäroide

zu sein. Zusammenfassend sei betont, daß der Prädilektionsort dieser Axonveränderungen, welcher Genese auch immer, der Nucleus Gracilis ist.

Wenn wir im folgenden auf Form, Größe und Eigenschaften eingehen, beziehen wir uns vergleichend auf Ergebnisse von FUJISAWA, 1967, JELLINGER, 1968, LAMPERT und PENTSCHEW, 1964, PENTSCHEW und SCHWARZ, 1962, SEITELBERGER, 1957, und SUNG, 1965. Der Durchmesser der Schollen liegt zwischen 5 und 120 µ, wobei die Schwellung des Axenzylinders oft das 3ofache des ursprünglichen Axonkalibers erreichen kann.

JELLINGER, 1968, unterscheidet 2 Hauptformen:

1) kleine, runde Schollen mit homogenem oder granulärem Inhalt,
2) große, amorph-bröcklige, granulierte, weniger scharf konturierte Sphäroide.

Mit der Größe ändert sich auch die Innenstruktur der Auftreibungen.

LAMPERT und PENTSCHEW, 1964, unterscheiden folgendermaßen:

1) das Axoplasma enthält eine zentrale, runde Ansammlung von dunklen Granula,
2) die Schollen bestehen aus einer zentralen, verschwommenen Entfärbung des Axoplasmas, die von einem dunklen Hof umgeben ist,
3) das Sphäroid ist intensiv gefärbt und gut abgegrenzt.

Wir fanden, wie die obengenannten Untersucher, eine Formenfülle der axonalen Auftreibungen; Stachelkugeln, wie sie mehrfach beschrieben worden sind, konnten wir nicht nachweisen. Der Reichtum der Formen und Strukturen hängt ganz offensichtlich vom Entwicklungsstadium der naD ab. Die Auftreibungen enthalten meistens einen Markscheidenmantel sowie randständige Neurofibrillen. Es kommt zu keiner primären Myelinschädigung. Eine sekundäre Schädigung drückt sich in Form von lamellärer Schwellung, später als granuläre Desorganisation aus.

Dieser Prozeß beginnt im Inneren, dem Axoplasma anliegenden Schichten und erfaßt nach und nach alle Lamellen des dystrophischen Axons.

Wie JELLINGER, 1968, so fanden auch wir oft Sphäroide, die von einer dünnen Membran umgeben waren.

Wenn die geschwollenen Teile der Axone eine gewisse Größe erreicht haben, werden die Verbindungen erschwert oder gar unmöglich gemacht. Lücken- und Spaltbildungen und Pseudoverkalkungen treten nach dem Kontinuitätsverlust ein. Dieser dystrophische Prozeß kann also "freie" Sphäroide zurücklassen, was eine gewisse autonome Integrität der Schollen vermuten läßt.

Warum dieses freie Sphäroid existieren kann, wenn auch nur für eine kurze Zeit, ist durchaus verständlich; wir werden darauf an späterer Stelle eingehen.

Nach einiger Zeit der Unabhängigkeit fallen sie dem humoralen oder zelligen Abbau anheim. Wenn sie nach SEITELBERGER, 1957, aus einer Nervenzelle stammen, kann man mitunter homogenisierte Kernschatten erkennen. Diese Beobachtung konnten wir bei keinem unserer Fälle machen. Als amorphe, isolierte Endprodukte können die Schollen dann längere Zeit als endogene Fremdkörper im Gewebe verbleiben.

Obwohl wir selbst lichtmikroskopisch gearbeitet haben, erscheint es uns sinnvoll, kurz auf die elektronenmikroskopischen Befunde einzugehen (BRANNON et al., 1967, LAMPERT et al., 1964, LAMPERT und PENTSCHEW, 1964).

Eine Gegenüberstellung der Zusammensetzung normalen Axoplasmas mit der in dystrophischen Axonen ist vielleicht am einprägsamsten.

LAMPERT und PENTSCHEW, 1964, demonstrieren dieses am Bei-

spiel der Ratte. Das Axoplasma von Axonen im Nucleus Gracilis und Cuneatus normaler Kontrollratten enthält:

1) Mitochondrien
2) Vesikel
3) granuläre Partikel
4) im Plasma verteilte Filamente

Normalerweise gibt es mehr Vesikel als Mitochondrien. Die granulären Partikel zeigen eine Konzentration um die Filamente.

Demgegenüber beobachtete man in dystrophischen Axonen:

1) Zunahme der Mitochondrien, die normal oder vergrößert sind,
2) Zunahme der Vesikel im Endoplasmatischen Retikulum,
3) Zunahme der Neurofilamente (sie fehlen beim Menschen),
4) Anstieg der elektronendichten Körper
   a. von Membranen begrenzt
   b. ohne limitierende Membranen,
5) microbodies, multivesikuläre und multigranuläre Körper mit Membranen,
6) tubuläre Strukturen.

Regenerierende Axone zeigen eine Zunahme der Mitochondrien, der Neurofibrillen und eine Proliferation des Endoplasmatischen Reticulums mit seinen verzweigten tubulären und vesikulären Organellen.

Auch verletzte Axone reagieren mit Schwellung, Anhäufung von Mitochondrien und Neurofilamenten, "dense bodies", und Veränderungen des Endoplasmatischen Reticulums. Dieser Zunahme an Masse geht eine gesteigerte metabolische Aktivität parallel, wohl mit dem Ziel, der einwirkenden Noxe oder einem nutritiven Mangel entgegenzuwirken. Dieser Überschuß an Zellorganellen erklärt auch die Möglichkeit der Schollen, über einen längeren Zeitraum "unabhängig" zu existieren.

Die traumatische Axonreaktion unterscheidet sich also kaum von der altersbedingten. Sie ist daher als morphologischer Ausdruck einer besonderen Reaktionsweise des axonalen Zell-

fortsatzes auf sehr verschiedene Einwirkungen anzusehen.

Histochemisch hat man in den Axonschollen Proteine, Kohlenhydrate und Fette nachweisen können. Schwankend ist der Lipid- und Kohlenhydratanteil der Sphäroide, entsprechend der unterschiedlichen "Herkunft". Nucleinsäuren wurden in den Schollen nicht gefunden. Sie können auch basophiles Lipopigment enthalten (SEITELBERGER, 1957). Auf die Wirkungen der dystrophischen Axone auf ihre Umgebung, Reaktionen von Seiten der Ganglienzellen, speziell im Nucleus Gracilis, und auf das Verhalten der Neuroglia im Nucleus Gracilis werden wir an späterer Stelle eingehen.

Wir haben uns weiterhin interessiert für die Frage, ob eine Korrelation besteht zwischen dem Auftreten und dem Schweregrad der naD im Nucleus Gracilis einerseits und den Veränderungen im Fasciculus Goll und den Spinalganglien andererseits.

Da unter anderen auch FUJISAWA, 1967, beobachtet hat, daß Axone, die mit Sphäroiden verbunden sind, degenerieren, hatten wir eine direkte Beziehung erwartet.

Demyelinisierung und Axonreduktion sind die am häufigsten beobachteten Veränderungen im Fasciculus Goll mit gleichzeitiger

a) Astrocytenproliferation
b) Gliafaservermehrung
c) Mikrogliawucherung.

Die Spinalganglien zeigen eine Fülle von Form- und Größenveränderungen. (ZADDACH, 1973)

BIELSCHOWSKY hat 19o9 als erster diese Variation als Altersveränderungen interpretiert. Diese Entdeckungen deuten eine mögliche Relation an zwischen der naD im Nucleus Gracilis und der senilen Degeneration des sensorischen Neurons.

Trotz dieser Beobachtungen und der vorausgegangenen Überlegungen konnte der größte Teil der Untersucher keine direkte Korrelation zwischen Schweregrad der naD im Nucleus Gracilis

und der Degeneration des 1. sensorischen Neurons aufstellen. Unsere Befunde, und auch die von FERSZT, 1973, bestätigen diese Ergebnisse.

Der recht typische Gang alter Menschen, die Störungen der Hinterstrangsensibilität, besonders die beeinträchtigte Vibrationsempfindung, ist seit langer Zeit bekannt. Von diesen Funktionsausfällen werden vor allem die Extremitäten betroffen.

Da der Fasciculus Goll bzw. der Nucleus Gracilis speziell Bahnen der unteren Körperhälfte enthält, die dystrophischen Axone besonders in dieser sensorischen Leitungsbahn auftreten, hat man versucht, die naD im Nucleus Gracilis für die oben genannten Funktionsausfälle verantwortlich zu machen, allerdings ohne Erfolg. Da bei keinem unserer Patienten ein vollständiger neurologischer Status erhoben wurde, können auch wir keine Hinweise geben. Eine typische "naD-Krankheit" gibt es bis jetzt noch nicht.

Die Frage nach der Ätiologie der naD kann bis heute noch nicht befriedigend beantwortet werden. Es handelt sich um einen Dysmetabolismus der betroffenen Neurone (SEITELBERGER, 1968). Auch ist der Grund für den bevorzugten Befall des sensorischen Systems unbekannt. Die besondere Vulnerabilität des Fasciculus Goll erklärt man sich durch den dauernden mechanischen Stress, dem er ausgesetzt ist (HAGER, 1968). Außerdem ist er über eine viel längere Strecke als der Fasciculus Burdach pathologischen Liquorveränderungen unterworfen.

B. Zellveränderungen

1) Nucleus Gracilis

"Le neurone vit de sa fonction!"
Dieser Ausspruch MARINESCOS, 1913, impliziert geradezu, in den von naD schwer betroffenen Gebieten Ganglienzellveränderungen zu erwarten. Im Sinne der Inaktivitätstheorie (HAGER,

1968) und der transneuronalen Degeneration kann man vermuten, daß es mindestens zu Zellschrumpfungen kommt, wenn auch nicht unbedingt zu vollständiger Zellatrophie, da bekanntlich jede Nervenzelle von mehreren Neuronen Impulse erhält.

SEITELBERGER, 1968, FUJISAWA, 1967, und JELLINGER, 1968, finden tatsächlich in einigen Fällen abnorm veränderte Ganglienzellen, mit aufgetriebenen Zellkörpern, Chromatolyse und teilweise exzentrischem Kern. Sie treten bevorzugt in den Gebieten auf, die am stärksten von dystrophischen Axonveränderungen betroffen sind. Außerdem beschreiben FUJISAWA, 1967, JELLINGER und JIRASEK, 1971, und SUNG, 1965, mehr oder weniger starke Zellreduktionen. Eine direkte Korrelation zwischen dem Grad der naD und der Schwere der Zellschäden konnten weder FUJISAWA, 1967, noch JELLINGER, 1968, feststellen. Interessanterweise sahen PENTSCHEW und SCHWARZ, 1962, die Integrität der Nervenzellen erhalten und schlossen daraus, daß eine transneuronale Degeneration nicht stattfindet.

2) Olive

Viel auffälliger als die Zellveränderungen im Nucleus Gracilis sind die in der Olive. Wir möchten an dieser Stelle auf die umfassenden Ausführungen von v. BRAUNMÜHL, 1929, hinweisen.

Die hochgradigen Pigmentablagerungen in den Olivenzellen unserer Altersfälle haben uns kaum überrascht, da diese Zellveränderungen seit langem bekannt sind. Die durch Lipofuscin ballonartig aufgetriebenen Zellen treten nicht nur mit zunehmendem Alter, sondern vereinzelt auch bei Jugendlichen, vor allem nach Infektionskrankheiten oder Vergiftungen, auf (v. BRAUNMÜHL, 1930). Deswegen hat SCHOLZ, 1949, davor gewarnt, stärkere Pigmentanhäufungen in Nervenzellen bei degenerativen Prozessen als "lokale Alterung" des Gewebes zu werten.

Hierbei stellt sich zwangsläufig die Frage, ob Altern nicht überhaupt die Resultante der in einem Leben aufgetretenen Krankheiten ist. Genaue Hinweise auf eine eventuell durch die intracytoplasmatischen Pigmentanhäufung bedingte Funktionseinschränkung der Zellen gibt es nicht. Auch kann man nur recht selten Zelluntergänge, die durch Pigmentanhäufung erklärbar wären, beobachten. Da bis heute noch nicht genau geklärt ist, welche metabolischen Vorgänge in der Nervenzelle für die physiologischen und pathologischen Pigmentablagerungen verantwortlich zu machen sind, wollen wir uns jeder simplifizierenden Deutung enthalten.

Fest steht allerdings, daß es bei Fehlen des Antioxydans Vitamin E zu verstärkten Lipfuscinablagerungen kommt, die übrigens dem Auftreten von naD parallel gehen (HAGER, 1968). Freies Pigment tritt überall da auf, wo pigmentbeladene Zellen zugrunde gegangen sind und bilden dort sogenannte Pigmentschatten (v. BRAUNMÜHL, 1929). SEITELBERGER, 1957, charakterisiert das Lipofuscin als Schlackenstoff oder Synthese-Müll.

Die neuronale Lipopigment-Dystrophie (Anhäufung von granulärem, neuronalen Lipopigment) zeigt eine gewisse Selbstständigkeit. Deswegen hat man sie in einigen Fällen auch als eine prozeßbildende Gewebsveränderung angesehen (SEITELBERGER, 1957). Beim normalen Altern tritt sie oft in Verbindung mit der Nervenzellatrophie auf. v. BRAUNMÜHL, 1928, prägte den Begriff der Pigmentatrophie. Lipofuscineinlagerungen gehören nach HÖPKER, 1951, wohl zum physiologischen Alternsprozeß, nicht aber die Zellschrumpfung, die man nur in lo bis 17 % der senilen Gehirne antrifft. Für die auch von uns beobachteten Zellreduktionen, speziell im dorsalen Olivenband, versucht v. BRAUNMÜHL, 1929, den vasalen Faktor, der die Ernährung und somit auch die Anfälligkeit der Parenchyms bestimmt, verantwortlich zu machen.

Auch SPIELMEYER, 1927, hält die sektorenförmigen Ausfälle für vasomotorisch-trophische Störungen. LEWY und SPATZ, 1942, macht vor allem Pseudoverkalkungen der Kapillaren für die Funktionsminderung im dorsalem Band verantwortlich. Für eine vasale Genese der Zellreduktion spricht unter anderem die Miterkrankung kernnaher Randgebiete (v. BRAUNMÜHL, 1928).

Diese Interpretation erhärtet er durch die Beobachtung, daß das ventrale Band ein dichteres Kapillarnetz besitzt als das dorsale. Diese bessere Vascularisation erklärt wiederum, warum sich gerade das laterale und ventrale Band Noxen gegenüber, die auf dem Blutweg die Olive erreichen, anfälliger verhalten.

Unsere Fälle zeigten alle eine mehr oder weniger ausgeprägte Zellreduktion.

Die früh einsetzende Degeneration der Olive erklärt v. BRAUNMÜHL, 193o, durch ihre Beziehung zum Liquorraum. Wegen der vielen faseranatomischen Verbindungen zu anderen Hirnbezirken, insbesondere zum Kleinhirn, erhebt sich die Frage, ob die Olivenzellveränderungen vielleicht sekundärer Natur sind. Wahrscheinlich geben uns die noch ausstehenden Untersuchungen des Cerebellums eine Antwort.

3) Gliaveränderungen

Für die Beurteilung pathologischer Gliaproliferation ist es wichtig zu wissen, daß neben der Molekularschicht des Kleinhirns die Olive schon physiologischerweise besonders reich an Mikroglia ist (HAGER, 1968).
Diese Zellen zeigen eine extreme Fähigkeit zur Stoffaufnahme und sind sehr aktiv bei allen pathologischen Prozessen, die mit Gewebszerfall einhergehen. Sie zeichnen sich durch ihre starke Beweglichkeit und starke Proliferationskraft aus. In Gebieten mit starkem Ganglienzelluntergang erstellen sie durch ihre starke Proliferation eine Ersatz-

wucherung und Defektdeckung, speziell durch Astroglia.

Gliaknötchen konnten wir nur sehr vereinzelt entdecken. SCHOLZ, 1949, versteht unter Gliaknötchen größere Herde von proliferierenden, mikrogliösen Elementen, deren Gestalt äußerst variabel sein kann und die im histopathologischen Bild aufgrund der engen räumlichen Beziehung der Einzelelemente als syncytial angesehen werden müssen. Er fand sie bei einer Reihe von toxischen und infektiösen Allgemeinerkrankungen, mit Vorliebe in der Medulla oblongata.

Eine weitere mikrogliöse Reaktionsform ist das Phänomen der Neuronophagie, die wie SCHOLZ, 1949, betont, die intravitale Natur einer Nervenzellschädigung wahrscheinlich macht.

Wir trafen in der Olive und im Nucleus Gracilis eine Mikrogliaproliferation
1) diffus, anisomorph und
2) perivasculär
angeordnet an.

An Stellen, wo die Kontinuität des Olivenbandes unterbrochen war, imponierte eine rege Ersatzgliose, die zeitweise an die von v. BRAUNMÜHL, 1929, beschriebenen Strauchwerkbildungen erinnerte. Ebenso wie v. BRAUNMÜHL, 193o, haben wir auch keine direkte Proportionalität zwischen Stärke der Pigmentatrophie und der diffusen Gliose feststellen können.

Corpora amylacea, sphärische Mucopolysaccharidprodukte (HAGER, 1968), sahen wir regelmäßig an den subpialen Grenzflächen der Medulla oblongata. Sie werden als atrophische Astrogliaveränderungen angesehen. RAMSEY, 1965 hält sie für eine Folge der gestörten glialen Transportfunktion. GERHARD, 1968, sagt über sie folgendes:"Die Corpora amylacea sind eine ätiologisch unspezifische Ver-

änderung vorwiegend noch im Rahmen des physiologischen Alternsprozesses, können jedoch hinsichtlich Manifestationsalter und Intensität eindeutig auch zum Syndrom pathologischen Alterns gehören".

Im Gracilis fielen uns einige wenige von Mikrogliarosetten umgebene Sphäroide auf. Man kann annehmen, daß es sich um in Auflösung begriffene Schollen handelt.

Die umstrittenen Astrogliasäume um naDs und ein allgemeine Astrocytenproliferation haben wir nicht sehen können.

4) Gefäße

Die häufigste und wichtigste Gefäßwandveränderung stellt die Atherosklerose dar (SABUNCU, 1971). Dieser von MARCHAND, 1904, geprägte Begriff faßt zwei unterschiedliche Gefäßwandveränderungen zusammen, nämlich die atheromatösen Plaques und die fibrösen Verdickungen. In neuerer Zeit wurde die Arteriosklerose unterteilt in den atheromatösen und den fibrösen Typ (BREDT, 1968). Diese Unterteilung sagt nichts über die Ätiologie und Pathogenese aus. Für die Hämodynamik jedoch ist diese Einteilung günstig. (SABUNCU, 1971).

Während der fibröse Typ größere Gefäßabschnitte in ein verengtes, unelastisches Rohr verwandelt, verursacht der atheromatöse Typ nur eine lokale Verengung des Gefäßlumens. Da beide Typen in der Regel kombiniert auftreten, halten wir den Begriff der Atherosklerose für sinnvoll.

Das Befallsmuster der Hirnbasisarterien ist im Hinblick auf Beginn und Intensität bei Atherosklerose recht unterschiedlich (RESCH und BAKER, 1964). Sehr früh und besonders stark ist die Veränderung in der A. carotis interna. Da sie zu den großen elastischen Arterien gehört, sollte man sie bei den großen Körperarterien aufführen (J. PEIFFER, 1968),

denn die Hirnarterien sind muskelschwach und besitzen keine Elastica externa (O. HASSLER, 1965). Die stärksten atherosklerotischen Läsionen zeigen nach RESCH und BAKER, 1964, neben der A. carotis interna die A. basilaris und die A. cerebri posterior. Es folgen die A. vertebralis, A. cerebri media, die Rami communicantes und die A. cerebrie anterior.

Sehr selten sind die A. spinalis und die Kleinhirnarterien betroffen. Prädilektionsstellen für isolierte atheromatöse Plaques sind Gefäßgabelungen (ZÜLCH, 1969), Gefäßabgänge, starke Krümmungen und Verengungen (KORBICKA, 1966, RESCH und BAKER, 1964). Nur an solchen Stellen kann man mechanische Faktoren für das Auftreten der Atherosklerose verantwortlich machen (ASCHOFF, 1925, J. PEIFFER, 1968). GRUNNET, 1969, fand keinen Unterschied in der Atherosklerose der Körper- und Herzkranzgefäße einerseits und den Hirnbasisarterien andererseits.

BAKER und JANONNE, 1959, GERHARD, 1968, PEIFFER, 1968, STILLER und KATENKAMP, 1971, und ZÜLCH, 1969, jedoch konnten diese Korrelation nicht feststellen.

Die uns zur Verfügung stehenden Sektionsprotokolle und unsere Untersuchungen lassen ebenfalls eine solche Verbindung nicht zu.

Schlecht korrelieren auch die atherosklerotischen Veränderungen zwischen Hirnbasisgefäßen, den Gefäßen über den Konvexitäten und den intercerebralen Gefäßen (GERHARD, 1968, 1971, PETERS, 1967, PEIFFER, 1968, RESCH und BAKER, 1964, STILLER und KATENKAMP, 1971). BAKER und JANONNE, 1959, berichten, daß sie bei normalen intracerebralen Arterien in 21 % schwere Atherosklerose der Hirnbasisgefäße vorfanden. PETERS, 1967, sah eine leichte Verbindung zwischen generalisierter Hirnatrophie und Atherosklerose.

Die Atherosklerose steht in enger Korrelation zum Alter.

RESCH und BAKER, 1964, haben 3839 Fälle untersucht. Sie fanden ab dem 2o. Lebensjahr einen linearen Anstieg. Nur etwa 5 % der über 8ojährigen war von Atherosklerose frei. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen CRITCHLEY, 1931, GELLERSTEDT, 1933, GERHARD, 1971, HUHN, 1971, SCHONE und REUTER, 1971, PEIFFER, 1928).
Sehr eng ist auch die Beziehung zwischen Atherosklerose und Hypertonie, besonders der Altershypertonie (DAGO - AKRIBI, 1969, ROTHEMUND und SUDO, 1969, SCHOLZ, 1939). RESCH und BAKER, 1964, BAKER und JANONNE, 1959, und auch SABUNCU, 1971, konnten keine oder nur geringe Unterschiede bei Männer und Frauen feststellen.

Eine weitere Gefäßwandveränderung ist die Hyalinose der Arteriolen. Sie steht in sehr enger Beziehung zur Hypertonie. STILLER und KATENKAMP, 1971, halten sie für die Form der Arteriosklerose bei Hochdruck, während SEITELBERGER, 1968, hierin nur eine organische Variante der Gefäßalterung sieht. Es tritt ein homogener Stoff im subendothelialen Raum auf (PETERS, 1967), und die Elastica geht zugrunde. STILLER und KATENKAMP, 1971, sprechen dann von einer Wandnekrose, zu der es nur ausnahmsweise kommt.

Die drusige Gefäßentartung (SCHOLZ, 1949) oder sogenannte kongophile Angiopathie (SCHLOTE, 1965, PEIFFER, 1968) ist eine weitere Gefäßentartung. Sie zeigt sich besonders bei den Gefäßen der Großhirnrinde und im Kleinhirn (STILLER und KATENKAMP, 1971), wurde jedoch noch nie im unteren Hirnstamm gefunden (GERHARD, 1971).

Gefäßwandveränderungen in der Medulla oblongata wurden selten gefunden und waren zudem nur sehr schwach ausgeprägt (BAKER und JANONNE, 1959). KRAYENBÜHL und YASARGIL, 1957, die besonders das Versorgungsgebiet der A. vertebralis und A. basilaris untersucht haben, schreiben dazu:"Die Blutzirkulation in der Medulla oblongata scheint die Eigentümlichkeit zu haben, das Bedürfnis an Blut nicht durch Gefäße großen Kalibers zu befriedigen. Das verlängerte Mark wird somit in seinen lebenswichtigen Zentren vor Schädigungen einigermaßen geschützt".

Es gibt unseres Wissens nach keine Erklärung, warum die Medulla oblongata von Gefäßwandveränderungen verschont bleibt.

Schon makroskopisch fiel bei fast allen Fällen die Schlängelung, besonders der Kleinhirnarterien, auf. Auch intermedullär traten Gefäßschlängelungen auf. O. HASSLER, 1967, zeigte durch Mikroangiographie an 273 Gehirnen diese Veränderungen. Sie traten im Alter gehäuft auf, und betrafen die venöse Seite. Dieses ist nicht nur durch eine Atrophie des Parenchyms bedingt. Zusätzlich hält HASSLER, 1965, eine absolute Längenzunahme um 15 bis 2o % dafür verantwortlich. Diese Längenzunahme fand HASSLER, 1965, besonders bei den Arteriolen im Parenchym, wodurch eine verlangsamte Durchblutung eintreten soll. Dieses stellt die primäre Ursache für Parenchymveränderungen dar.

Die perivasculären Höfe traten vorwiegend in der Nähe der Oliven auf. Schon 1887 hat DEMANGE solche Höfe beschrieben, jedoch keine Erklärung dafür gefunden. CRITCHLEY, 1931, interpretiert sie als eine Parenchymschrumpfung von den Gefäßen weg. In den so entstandenen Raum können Zellen infiltrieren. APPEL, 1965, sieht in diesen Höfen eine Desorganisation des perivasculären Raumes. R.A. PEIFFER, 193o, konnte nachweisen, daß um die intracerebralen Arterien ein kapillararmer Raum besteht. Dieser Raum wird durch Diffusion durch die Arterienwand versorgt. Durch Wandeinlagerungen ist diese perivasale Versorgung gestört. Es kann so zu perivasalen Parenchymnekrosen kommen.

PETERS, 1967, fand perivasculäre Höfe beim Hirnödem. Blutserum soll danach in die intraadventiellen Räume eindringen, die perivasculäre, astrocytäre Grenzmembran sprengen und in das Hirngewebe austreten. Befinden sich diese perivasculären Höfe um Venen, so können sie auch agonal entstanden sein; die venöse Stauung könnte man ebenso interpretieren.

Häufig werden klinische Syndrome mit dem Begriff "Cerebralsklerose" belegt (GERHARD, 1968). Eine Korrelation zwischen den klinischen Erscheinungen und den Gefäßwandveränderungen besteht nach KRAYENBÜHL und YASARGIL, 1957, nicht. PETERS, 1967, fand bei einer Überprüfung der klinisch gestellten Diagnose "Cerebralsklerose" eine Fehldiagnose von 1o bis 3o %. Ähnliche Zahlenangaben machen auch HUHN, SCHONE und REUTER, 1971. Für das klinische Bild "Cerebralsklerose" werden vorwiegend extracerebrale Faktoren verantwortlich gemacht, besonders cardiale Faktoren (BERNSMEIER, 1959, GERHARD, 1968, PETERS, 1967, und SABUNCU, 1971) und isolierte Stenosen der großen Hals- und Wirbelarterien (BERNSMEIER und GOTTSTEIN, 1958). FAZEKAS et al., 1953, haben einen Zusammenhang zwischen Abfall der Hirndurchblutung und Alter feststellen können. Parallel dazu kommt es auch zu einer verminderten Sauerstoff- und Glucoseversorgung des Gehirns. Das führt primär zu einer Funktionsstörung (PETERS, 1967), jedoch noch nicht zu morphologischen Veränderungen an den Nervenzellen (GERHARD, 1968). Es besteht also eine erhebliche Diskrepanz zwischen dem klinischen Erscheinungsbild und den entsprechenden morphologischen Substrat.

Zusammenfassung

Gehirne von zwanzig Patienten, die im Alter von 91 bis 99 Jahren verstorben waren, wurden zuerst makroskopisch untersucht. Anschließend wurde der Hirnstamm histologisch aufgearbeitet, zum Teil in Serienschnitten, mit der Fragestellung, inwieweit sich morphologische Veränderungen im Alter im Hirnstamm, speziell im Nucleus Gracilis und in der Olive, manifestieren.

Die Ergebnisse sind:

A. Makroskopisch

1) Die Atrophie des Großhirns und des Kleinhirns war in 17 Fällen vorhanden.
2) Die Meningen zeigten eine unterschiedlich starke Fibrose und Pigmentierung besonders im Bereich der Hirnbasis.
3) Die Atherosklerose der Hirnbasisarterien war unterschiedlich stark ausgeprägt, betraf hauptsächlich die beschriebenen Prädilektionsstellen und stand in keiner Korrelation zu den Veränderungen der großen Körperarterien.
4) Der vierte Ventrikel ist im Alter vergrößert.

B. Mikroskopisch

1) In 95 % unserer Altersfälle konnten wir neuroaxonale Dystrophien unterschiedlichen Schweregrades im Nucleus Gracilis feststellen. In vier Fällen waren entsprechende Veränderungen auch im Nucleus Cuneatus erkennbar. Eine direkte Korrelation zwischen Alter und dem Auftreten von neuroaxonalen Dystrophien ist hier erkennbar.
2) Die Ganglienzellen der Olive zeigten in allen Fällen eine starke Pigmentbeladung, in einigen Fällen Zelluntergang und Neuronophagie.
3) Die Ganglienzellreduktion im Olivenband war zum Teil generalisiert, zum Teil nur im dorsalen Bandabschnitt oder nur segmental vorhanden.
4) Atherosklerotische Veränderungen der intramedullären Gefäße waren nicht festzustellen. Es war eine allgemeine

Gefäßproliferation erkennbar. Im Bereich des Olivenbandes waren die Gefäße in allen Fällen von einem breiten, hellen Saum umgeben.

Tabelle I Klinische und pathologisch-anatomische Daten + gering - ++ mittel - +++hochgradig

Lfd.Nr. GZ-Nr.	Alter/ Geschl.	Klinische Diagnose	pathologisch-anatomische Diagnose	Todesursache	Herzgewicht (g) (Körpergewicht) (kg)	Hirngewicht (g)	Großhirn-Atrophie	Kleinhirn-Atrophie	Aorta Arteriosklerose	Hirnbasisart. Arteriosklerose
1 313/7o	98/w.	Pneumonie Cholecystopathie	Cholangio-Angiolitis mittelgradige Arteriosklerose Senium	Bronchopneumonie	31o (61)	1o65	(+)	+	++	++
2 357/7o	91/w.	Bronchopneumonie Rechtsherzversagen Zungenkarzinom	Lungenemphysem, Herzrhythmusstörung, Schrittmacherimplantation, Kachexie, Senium	Bronchopneumonie Herz-Kreislaufversagen	381 (45)	124o	+	+	+	+
3 376/7o	91/w.	Unterbauchtumor Kreislaufversagen Nierenversagen	Rupturiertes Aortenaneurysma Lungenemphysem, chron. Bronchitis, allgem. Arteriosklerose	Hypovolämie	35o (59)	117o	+	+	+	+
4 377/7o	96/m.	Alterspemphigoid hypochrome Anämie	Blasenbildende Dermatose Marasmus	cardiopulmon. Insuffizienz	4oo (59)	1235	+	++	+++	++
5 384/7o	98/w.	Oberschenkelfrakt. Bronchopneumonie Lungenembolie	cardiopulmonale Insuff., Lungenarterienembolie, petrochantere Femurfraktur, Marasmus	cardiopulmonale Insuffizienz	34o (5o)	1o3o	++	++	+++	+

6 16/71	92/w.	Hypertonus, musk. Herzinsuff., Cholelithiasis, Arthrose	Bronchopneumonie, Senium	Rechtsherzversagen	36o (44)	1o6o	+++	++	+++	++
7 37/71	96/w.	Diabetes mellitus, intestinale Blutung Pneumonie	Komb. Mitralvitium, Pseudolobärpneumonie, Senium	Ulcusperforation intaperitoneale Blutung	- (52)	113o	+++	++	++	++
8 38/71	94/w.	Diabetes mellitus Pneumonie Kachexie	Chron. Cor pulmonale, chron. substantielles Lungenemphysem	Pseudolobärpneumonie	31o (46)	116o	++	++	++	++
9 57/71	92/w.	Myocardinfarkt	akuter Myocardinfarkt, frische Coronarart.-Thrombose, Herzwandruptur, allgem. Arteriosklerose	Herzbeteltamponade	385 (49)	1o9o	++	+	++	++
1o 62/71	93/w.	allgem. Osteoporose, Schenkelhalsfraktur	Coronarsklerotisches Schwielenherz, Lebercirrhose, Senium	linksventriculäre Herzinsuff., Lungenödem	31o -	1155	++	++	+	++
11 73/71	94/w.	Myodegeratio cardis chron. Pyelonephritis, Cerebralsklerose	Herzinsuffizienz, Ulcera ventriculi, schwere Arteriosklerose	globales Herzversagen	3oo (43)	1o2o	+	+	+++	++
12 74/71	94/m.	Bronchopneumonie chron. Urämie, Prostatahypertrophie, Herzmuskelschaden	Lungenemphysem, Brochopneumonie, Harnwegsinfekte, Senium	Herz-Kreislaufversagen	- -	126o	+	+	+	+

13 95/71	91/m.	Chron. Pyelonephrit.	Pyelonephritis, Coma urämicum, Bronchiektasien, Senium	Rechtsherzversagen	23o (43)	12oo	++	++	+++	+++
14 1o1/71	99/m.	Harnblasen-Ca, Prostataadenom, Ikterus	Harnblasen-Ca, Leberdystrophie	toxisches Herz-Kreislaufversagen	44o (6o)	129o	++	++	++	++
15 2oo/71	99/w.	Herzinsuffizienz, Urämie, Pneumonie	Komb. Mitralvitium, Schrumpfniere, chron. urämie, Senium, Arteriosklerose, toxisches Hirnödem	Eitrige Bronchitis, Colon-Ca.	41o (56)	115o	+++	++	+++	++
16 2o1/71	95/w.	Humerusfraktur, Mamma-Ca, chron. Lungenemphysem	Vitium Cordis, Mamma-Ca, Lungenemphysem, Marasmus, toxisches Hirnödem	Lungenembolie Lungeninfarkt Infarktpneumonie	25o (39)	1235	++	++	+	+
17 2o2/71	92/m.	Apoplexie, Hemiparese rechts	-	akutes Herz-Kreislaufversagen	-	1165	++	+	-	++
18 214/71	95/w.	Herzinsuff., Perniciosa, Harnwegsinfekt, Arthrose	rezidiv. Lungenart.-embolie, Rechtsherzversagen, Senium	Rechtsherzversagen	-	11oo	++	+	++	+
19 222/71	93/w.	Herzinsuffizienz, Cerebralsklerose	Hepatomegalie, Apoplexie?, Kachexie und Senium	Bronchopneumonie	-	128o	+	+	-	++
2o 223/71	94/w.	Herz-Kreislaufversagen, Senium	-	Bronchopneumonie	-	1o15	++	+	-	++

Tabelle II Längenangaben (mm)

Lfd. Nr. GZ-Nr.	Rautengrube				Tub. Nucl. Gracil.		Olive				Ventriculus IV		
	Längsdurchmesser	Querdurchmesser	oberer Schenkel	unterer Schenkel	rechter Durchmesser	linker Durchmesser	rechter Durchmesser-längs	linker Durchmesser-längs	rechter Durchmesser-quer	linker Durchmesser-quer	untere Höhe	mittlere Höhe	obere Höhe
1 313/7o	27	15	21	11	5	5	15	13	6	6	6	11	7
2 357/7o	29	18	23	11	4	4	13	14	7	6	5	11	7
3 376/7o	3o	17	19	16	3	4	12	12	6	6	8	13	9
4 377/7o	27	16	2o	13	5	5	14	14	6	6	5	1o	7
5 384/7o	33	16	24	14	4	3	14	14	6	6	5	9	6
6 16/71	33	18	21	16	4	4	13	13	6	7	6	1o	7
7 37/71	3o	17	2o	14	4	4	15	14	5	5	5	9	6
8 38/71	33	12	24	12	5	5	13	14	5	5	5	13	7
9 57/71	3o	17	2o	15	4	4	12	12	6	6	6	1o	7
1o 62/71	27	18	18	12	4	4	13	12	5	4	4	1o	6
11 73/71	27	19	21	12	3	4	14	13	6	6	4	1o	7
12 74/71	33	19	23	16	5	5	13	15	6	6	6	11	6
13 95/71	26	19	18	15	4	5	15	15	6	5	6	11	8
14 1o1/71	26	14	16	13	5	5	15	14	6	5	5	1o	7
15 2oo/71	28	18	19	17	4	5	17	15	6	6	6	1o	8
16 2o1/71	34	2o	24	15	4	5	14	15	5	5	5	9	7
17 2o2/71	26	23	19	15	4	4	13	13	6	6	7	11	8
18 214/71	28	17	2o	14	4	4	11	11	6	6	7	11	8
19 222/71	29	2o	19	14	5	5	11	13	6	6	6	11	8
2o 223/71	33	21	23	15	5	5	13	13	6	6	7	11	8

Tabelle III Histologie + gering - ++ mittel - +++ hochgradig

Lfd. Nr. / GZ-Nr.	naD		Olive					
	Nucleus Gracilis	Nucleus Cuneatus	Zellreduktion	Pigmentbeladung	Gliavermehrung	Gefäßfüllung	Gefäßproliferation	perivaskuläre Höfe
1 313/7o	++		++	+++			+	+
2 357/7o	+++		+	+++	++		+	+
3 376/7o			+++	++	+++	+		+
4 377/7o	+		+	++	+		++	++
5 384/7o	+++		++	+++	+		+	+
6 16/71	+	+	++	++	+	+		+
7 37/71	+++		+	+++	+		+	+
8 38/71	+		+++	+	+	++	++	+
9 57/71	++		+	++	+		+	+
1o 62/71	++	+	+	++	+	++		+
11 73/71	++	+	+	+				+++
12 74/71	+		+	++			+	+
13 95/71	++		+	+++	++			+
14 1o1/71	+		+	+++	+	+++	+	+++
15 2oo/71	+		++	+++	+			+
16 2o1/71	+	+	+	++	+		+	++
17 2o2/71	+		+	++	+		+	+
18 214/71	+++		+	+	+		+	+
19 222/71	+++		+	+	++	++	+	+
2o 223/71	++		++	++	+	+	+	+

VIII. Literaturverzeichnis

1) Appel, E. — The role of the vascular factor in the distribution of brain cortex lesions in aging. Proc. V. int. Congr. Neuropath. Zürich 1965, 543 - 545

2) Aschoff, L. — Über die Arteriosklerose. Fischer-Verlag, Jena 1925

3) Baker, A.B., Janonne, A. — Cerebrovascular disease: I. Larges arteries of the Circle of Willis. Neurology (Minneap.) 9, 321 (1959)

4) Bernsmeier, A. — Probleme der Hirndurchblutung. Z. Kreisl.-Forsch. 48, 278 (1959)

5) Bernsmeier, A., Gottstein, U. — Hirndurchblutung und Alter. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 24, 248 (1958)

6) Bernsmeier, A., Gottstein, U., Rudolph, W. — Herzkrankheiten als Ursache zerebraler Zirkulationsstörungen. Dtsch. med. Wschr. 87, 16 (1962)

7) Bielschowsky, M. — Histopathology of Nerve Cells, in Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System. W.G. Penfield, New York, Paul B. Hoeber, Inc. 1932, Vol. 1, 174

8) Bredt — Morphology. In: F.G. Schettler u. G.S. Boyd: Atherosklerosis. Elsevier-Verlag, Amsterdam, London, New York (1968)

9) Bossy, J. — Atlas of Neuroanatomy and special sense organs. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto (197o)

10) Brannon, W., McCormick, W., Lampert, P. — Axonal dystrophy in the Gracile Nucleus of Man. Acta Neuropath. (Berl. 9, 1 (1967)

11) v. Braunmühl, A. — Zur Histopathologie der Oliven, unter besonderer Berücksichtigung seniler Veränderungen. Z. ges. Neurol. Psychiat. 112, 213 (1928)

12) v. Braunmühl, A. — Zur Pathogenese örtlich elektiver Olivenveränderungen. Z. ges. Neurol. Psychiat. 120, 716 (1929)

13) v. Braunmühl, A. — Über Ganglienzellveränderungen und gliöse Reaktionen in der Olive. Z. ges. Neurol. Psychiat. 126, 621 (1930)

14) v. Braunmühl, A. — Alterserkrankungen des Zentralnervensystems. Senile Involution. Senile Demenz. Alzheimersche Krankheit. in: Hdb. der spez. path. Anatomie u. Histologie. Bd. XIII/1A, 337, Springer-Verlag Berlin (1957)

15) Cajal, R.Y. — Degeneration and regeneration of the nervous system. 2 vls. Oxford Univ. Press, London u. New York (1928)

16) Cowen, P., Olmstead, E.V. — Infantile Neuroaxonal Dystrophy. J. Neuropath. exp. Neurol. 22, 175 (1963)

17) Critchley, M. — The neurology of old age. Lancet 1, 1119, 1221, 1331 (1931)

18) Dayan, A.D. — Quantitative histological studies on the aged human brain. I. Senile Plaques and Neurofibrillary Tangles in "Normal" Patients. Acta Neuropath. (Berl.) 16, 95 (1970)

19) Dayan, A.D. — Quantitative histological studies on the aged human brain. II. Senile Plaques and Neurofibrillary Tangles in Senile Dementia. Acta Neuropath. (Berl.) 16, 95 (197o)

2o) Dago-Akribi, A. — Etude anatomo-pathologique et statistique des altérations cérébrales de la sénescence physiologique. Encéphale 58, 539 (1969)

21) Demange, E. — Das Greisenalter. (Dtsch. Übersetzung von Spitzer) Leipzig und Wien (1887)

22) Duncan, D. — Incidence of mild degress of atrophy in the Fasciculus Gracilis. Virchows Arch. Path. Anat. 26, 664 (1938)

23) Erbslöh, F. — Neurologie der Alterns- und Aufbrauchkrankheiten des Zentralnervensystems. Verh. dtsch. Ges. Path. 52, 1 (1968)

24) Fazekas, J.F., Bessmann, A.N. Costonas, N.J., Alman, R.W. — Cerebral hemodynamics in cerebral arteriosclerosis. J. Geront. 8, 137 (1953)

25) Ferszt, R. — Altersveränderungen im menschlichen Rückenmark bei über 9ojährigen unter besonderer Berücksichtigung der vaskulären Veränderungen. (Arbeitstitel) Inaug. Diss. in Vorbereitung (1973)

26) Friede, R.L., Knoller, M. — Proximo-Distal Increase of Enzymic Activity in the Dorsal Spinal Tracts. J. Neurochem. 11, 679 (1964)

27) Fujisawa, K. An Unique Type of Axonal Alteration (so called axonal dystrophy) as seen in Goll's Nucleus of 277 cases of control. Acta Neuropath. (Berl.) 8, 255 (1967)

28) Gellerstedt Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution. Inaug. Diss. Uppsala (1933)

29) Gerhard, L. Morphologische Befunde der Differentialdiagnose "Cerebralsklerose" und senile Demenz. Verh. dtsch. Ges. Path. 52, 164 (1968)

3o) Gerhard, L. Neuropathologische Aspekte der Gerontopsychiatrischen Terminologie, Meßverfahren und Bewertungsmethoden, Janssen Symposien Nr. 5 Gerontopsychiatrie 1, Düsseldorf (1971)

31) Gonatas, N.K., Anderson, W., Evangelista, J. The contribution of altered Synapses in the senile Plaques: An Electronic Microscopic Study in Alzheimer's Dementia. J. Neuropath. exp. Neurol. 26, 25 (1967)

32) Grünthal, E. Klinisch-anatomisch vergleichende Untersuchungen über den Greisenblödsinn. Zschr. ges. Neurol. Psychiat. 111, 763 (1927)

33) Grunnet, M. Altersveränderungen der Zerebralarterien. Virchows Arch. path. Anat. 88, 314 (1969)

34) Hager, H. Allgemeine morphologische Pathologie des Nervensystems. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. III/3, 1, Springer-Verlag Berlin (1968)

35) Hallervorden, D. Pseudohyperthrophie der Olive. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 73, 725 (1934)

36) Hallervorden, J. Das normale und pathologische Altern des Gehirns. Nervenarzt 28, 433 (1957)

37) Hassler, O. Vascular changes in senile brains. A microangiographic study. Acta Neuropath. (Berl.) 5, 4o (1965)

38) Hassler, O. Arterial deformities in senile brains. Acta Neuropath. (Berl.) 8, 219 (1967)

39) Hempel, K.-J. Quantitative und topische Probleme der Alternsvorgänge im Gehirn. Verh. dtsch. Ges. Path. 52, 179 (1968)

4o) Höpker, W. Das Altern des Nucleus Dentatus. Z. Alternsforsch. 5, 256 (1951)

41) Huhn, B., Schone, A., Reuter, R. Hirnfunktionsstörungen bei arteriosklerotischer Zirkulationsbehinderung im Vertebralis-Basilaris-Kreislauf. Z. Gerontol. 4, 9o (1971)

42) Jacob, H. Zerebraler Abbau im Alter. In: Geriatrie, 133, Thieme-Verlag Stuttgart (1966)

43) Jacob, H. Zur klinisch-neuropathologischen Differentialdiagnose präsenil-involutiver Erkrankungen des ZNS. Acta Neuropath. (Berl.) Suppl. 3, 11o (1967)

44) Jacob, H. Psychiatrische Aspekte der Alterns- und Aufbrauchkrankheiten des Gehirns. Verh. dtsch. Ges. Path. 52, 21 (1968)

45) Jacob, H. Subakute amnestische Psychosyndrome im mittleren und höheren Lebensalter. Dtsch. Ärztebl. 47, 313o (1971)

46) Jellinger, K. Neuroaxonale Dystrophien. Verh. dtsch. Ges. Path. 52, 92 (1968)

47) Jellinger, K., Jirásek A. Neuroaxonal dystrophy in Man: Character and natural history. Acta. Neuropath. (Berl.) Suppl. V. 3 (1971)

48) Köhler, K.H. Über die Häufigkeit von Hirnleistungsstörungen bei Altersheiminsassen. Z. Gerontol. 4, 1o6 (1971)

49) Korbicka, J. Klassifizierung und Topographie atherosklerotischer Veränderungen in den einzelnen Segmenten der Arteria Vertebralis alter Menschen. Zbl. allg. Path. path. Anat. 1o9, 461 (1966)

5o) Krayenbühl, H., Yasargil, G. Die vaskulären Erkrankungen im Gebiet der Arteria Vertebralis und Arteria Basilaris. Thieme-Verlag Stuttgart (1957)

51) Lampert, P.W. A comparative electron microscopic study of Reactive, Degenerating, Regenerating and Dystrophic axons. J. Neuropath. exp. Neurol. 26, 345 (1967)

52) Lampert, P.W., Pentschew, A. — An electronmicroscopic study of spheroid and convoluted bodies in dystrophic terminal axons. Acta. Neuropath. (Berl.) 4, 158 (1964)

53) Lampert, P.W., Blumberg, J.M., Pentschew, A. — An electronmicroscopic study of dystrophic axons in the gracile cuneate nuclei of vitamin E deficient rats. J. Neuropath. exp. Neurol. 23, 6o (1964)

54) Lewy, F.H. Govons, S.R. — Hemochromatotic Pigmentations of the Central Nervous System. J. Neuropath. exp. Neurol., 1, 129 (1942)

55) Malaise, E.V. — Studien über Wesen und Grundlagen seniler Gehstörungen. Arch. Psychiatr. Nervenkr. 46, 9o2 (191o)

56) Marchand — Über die Arteriosklerose (Athero-Sklerose). Verh. Kongr. inn. Med. 21, 23 (19o4)

57) Marinesco, G. — Sur le méchanisme chémo-colloide de la sénilité. C.R. Soc. Biol. (Paris) 65, II (1913)

58) Mayer, S. — Die peripherische Nervenzelle und das sympathische Nervensystem. Arch. Psychiat. Nervenkr. 6, 353 (1876)

59) Meier, C., Glees, P. — Der Einfluß des Centophenoxins auf das Alterspigment in Satellitenzellen und Neuronen der Spinalganglien seniler Ratten. Acta. Neuropath. (Berl.) 17, 31o (1971)

6o) Meier-Ruge, W. Das Verhalten von Ganglienzelle und Astroglia bei experimentell erzeugter Aufbrauchsituation. Verh. dtsch. Ges. Path. 52, 216 (1968)

61) Miyagishi, T., Takahata, N., Jizuka, R. Electron Microscopic Studies on the Lipo-Pigments in the Cerebral Cortex Nerve Cells of Senile and Vitamin E Deficient Rats. Acta. Neuropath. (Berl.) 9, 7 (1967)

62) Müller, E. Neurologische Besonderheiten in der Geriatrie. Ärztl. Prax. 77, 3441 (1971)

63) Newberne, P.M., Hare, W.V. Axon dystrophy in clinically normal dogs. Amer. J. vet. Res. 23, 4o3 (1962)

64) Olszewski, J., Baxter, D. Cytoarchitecture of the human brain stem. S. Karger-Verlag Basel, New York (1954)

65) Peiffer, J. Durch Alterung der Hirngefäße bedingte Abbauprozesse. Verh. dtsch. Ges. Path. 52, 155 (1968)

66) Pentschew, A., Schwarz, K. Systemis Axonal Dystrophy in Vitamin E Deficient Rats. Acta. Neuropath. (Berl.) 1, 313 (1962)

67) Peters, G. "Cerebrale Arteriosklerose" und senile Demenz. In: Psychiatrie der Gegenwart, Bd. I/1 A, 317 Springer-Verlag Berlin (1967)

68) Peters, G. Klinische Neuropathologie, 2. Aufl. Thieme-Verlag Stuttgart (197o)

69) Pfeifer, R.A. — Angioarchitektonik der Großhirnrinde. Springer-Verlag Berlin (1928)

7o) Pfeifer, R.A. — Grundlegende Untersuchungen für die Angioarchitektonik des menschlichen Gehirns. Springer-Verlag Berlin (193o)

71) Quadbeck, G. — Pathochemie der Alternsvorgänge im Gehirn. Verh. dtsch. Ges. Path. 52, 64 (1968)

72) Ramsey, H.J. — Ultrastructure of Corpora Amylacea. J. Neuropath. exp. Neurol. 24, 25 (1965)

73) Ravens, J.R., Calvo, W., Wnston-Salem, N.C. — Neuroglia changes in the senile brain. Proc. V. int. Congr. Neuropath. Zürich 1965, 5o6

74) Resch, J.A., Baker, A.B. — Etiologic Mechanisms in Cerebral Atherosclerosis. Arch. Neurol. (Chic.) 1o, 617 (1964)

75) Romeis, B. — Mikroskopische Technik. 16. Aufl. 1968 R. Oldenbourg Verlag München-Wien

76) Rothemund, E., Sudo, K. — Zur Frage der interzerebralen Arteriosklerose quantitativ vergleichende Untersuchungen verschiedener Hirnregionen, Arch. Psychiat. Nervenkr. 212, 157 (1969)

77) Sabuncu, N. — Quantitative Histologie der Alterspsychosen. Verh. dtsch. Ges. Path. 52, 25o (1968)

78) Sabuncu, N. — Probleme der Klassifikation und Pathogenese der arteriosklerotischen Hirnschäden. Janssen Sympo-

sium Nr. 5, Gerontopsychiatrie 1 86, Düsseldorf (1971)

79) Schlote, W. Die läsionsbedingten primär-retrograden Veränderungen der Axone zentraler Nervenfasern im elektronenmikroskopischen Bild. Acta. Neuropath. (Berl.) 4, 138 (1964)

8o) Schlote, W. Die Amyloidnatur der kongophilen, drusigen Entartung der Hirnarterien (Scholz) im Senium. Acta Neuropath. (Berl.) 4, 449 (1965)

81) Schneider, H., Ferszt, R. Morphologische Veränderungen des Rückenmarks im hohen Alter. Z. Gerontol. 2, 71 (1971)

82) Scholz, W. Studie zur Pathologie der Hirngefäße. II. Die drusige Entartung der Hirnarterien und -capillaren. (Eine Form seniler Gefäßerkrankung) Z. ges. Neurol. Psychiat. 162, 694 (1938)

83) Scholz, W. Histologische Untersuchungen über Form, Dynamik und pathologisch-anatomische Auswirkung funktioneller Durchblutungsstörungen des Hirngewebes. Z. ges. Neurol. Psychiat. 167, 424 (1939)

84) Scholz, W. Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Ödem und plasmatischen Infiltrationen. Arch. Psychiat. Nervenkr. 181, 621 (1949)

85) Scholz, W., Nieto, D. — Studien zur Pathologie der Hirngefäße. I. Fibrose und Hyalinose. Z. ges. Neurol. Psychiat. 162, 675 (1938)

86) Seitelberger, F. — Zur Morphologie und Histochemie der degenerativen Axonveränderungen im Zentralnervensystem. Proc. IIIrd Int. Congr. Neuropath. pp 127, Acta med. belg. Brussels (1957)

87) Seitelberger, F. — Allgemeine Neuropathologie der Alterns- und Aufbrauchkrankheiten. Verh. dtsch. Ges. Path. 52, 32 (1968)

88) Seitelberger, F. — Die naD: Orthologie und pathologische Aspekte. Vortrag gehalten am 26.4.1971 im Klinikum Steglitz der FU Berlin

89) Spielmeyer, W. — Zur Pathogenese örtlich elektiver Gehirnveränderungen. Z. ges. Neurol. Psychiat. 99, 756 (1925)

9o) Stam, F.C. — Histochemistry of the senile involution of the brain. Proc. V. int. Congr. Neuropath. Zürich 1965, 513

91) Stiller, D., Katenkamp, D. — Zur Biomorphose des alternden Gehirnes unter besonderer Berücksichtigung seniler Amyloidablagerungen. Z. Alternsforsch. 23, 361, (1971)

92) Sung, J.H. — Neuroaxonal dystrophy in aging. Proc. V. int. Congr. Neuropath. Zürich 1965, 478

93) Sung, J.H., Stadlan, E.M. Neuroaxonal dystrophy in congenital biliary atresia. J. Neuropath. exp. Neurol. 25, 341 (1966)

94) Tomlinson, B.E., Blessed, G., Roth, M. Observations on the brains of nondemented people. J. neurol. Sci. 7, 331 (1968)

95) Vogt, C., Vogt, O. Aging of nerve cells. Nature 158, 3o4 (1946)

96) Zülch, K.J. Anatomie und Pathophysiologie der Alternsprozesse des Gehirns und seiner Gefäße. Wien. klin. Wschr. 81, 553 (1969)

97) Zaddach, B. Altersveränderung an Spinal-Wurzelnerven, -Wurzeltaschen und Spinalganglien des Menschen in der Zehnten Lebensdekade. Inaug.-Diss. (in Vorbereitung) Berlin 1973

L e b e n s l a u f

Als Tochter des Pfarrers Helmut Kerber und seiner Ehefrau Gisela Kerber, geb. Reinicke, wurde ich am 23. Februar 1947 in Papenbruch geboren.

Nach sechsjähriger Grundschulbildung besuchte ich das Schadow-Gymnasium in Berlin-Zehlendorf, wo ich 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1966 immatrikulierte ich mich an der Freien Universität Berlin als Studentin der Medizin und studierte dort die vorklinischen und die klinischen Semester.

Am 16. August bestand ich die ärztliche Prüfung.

Berlin, den 1.11.1973

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Ingenieurs Willi Lindenbeck und seiner Ehefrau Alma, geb. Oetjen, wurde ich am 12. März 1944 in Parchim geboren.

Nach vierjähriger Volksschulausbildung besuchte ich die Schillerschule in Hannover, wo ich 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1965 bis 1967 legte ich meinen Militärdienst bei der Sanitätstruppe der Bundeswehr ab.

Im Sommersemester 1967 immatrikulierte ich mich an der Freien Universität Berlin als Student der Medizin und studierte dort die vorklinischen und klinischen Semester.

Am 16. August 1973 bestand ich die ärztliche Prüfung.

Seit dem 1. Oktober 1973 bin ich als Medizinalassistent an der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Oskar-Helene-Heim tätig.

Berlin, den 1.11.1973

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel. 3 12 88 85 - 3 13 81 98